

Prädiktoren des Langzeitverlaufes bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis unter Berücksichtigung des Aspartat-Aminotransferase- Thrombozyten-Ratio-Index – eine retrospektive Analyse

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der

Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Clemens Kittler

geboren am 14.10.1988 in Karl-Marx-Stadt

Gutachter

- 1: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach, Jena
- 2: Prof. Dr. med. Utz Settmacher, Jena
- 3: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Trautwein, Aachen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.05.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	9
2	Einleitung	11
2.1	Einführung	11
2.2	Häufigkeit	11
2.3	Ätiologie	13
2.4	Klinik	14
2.5	Diagnosestellung	18
2.6	Therapie und Prognose	21
3	Ziele der Arbeit	28
4	Patienten und Methoden	29
4.1	Patienten	29
4.2	Datenerfassung	29
4.3	Methoden	31
5	Ergebnisse	33
5.1	Erstellung der Patientenkohorten	33
5.2	Baseline	35
5.3	Prognose-Prädiktoren	42
5.3.1	Prädiktoren zum Diagnosezeitpunkt	42
5.3.2	Prädiktoren zum 6-Monats-Follow-Up	44
5.3.3	Prädiktoren zum 12-Monats-Follow-Up	47
5.4	APRI und Response-Kriterien nach Paris I und II	49
5.5	APRI, ARFI und Leberfibrose/-zirrhose	53
6	Diskussion	54
6.1	Überblick	54

6.2	Charakterisierung des Patientenkollektivs	54
6.2.1	Kohorten	55
6.2.2	Erstuntersuchung und Follow-Up	55
6.2.3	Patienten	57
6.3	Bewertung der Hypothesen	59
6.3.1	Patienten mit einer Frühform einer PBC weisen ein besseres de- kompensationsfreies-, LTX-freies Gesamtüberleben auf, als Pati- enten, welche die Diagnosekriterien einer manifesten PBC erfüllen.	59
6.3.2	Die Bestimmung des biochemischen Ansprechens nach sechs Mo- naten ist klassischen Response-Kriterien nach zwölf Monaten UD- CATHerapie nicht unterlegen.	60
6.3.3	Der APRI bei Diagnosestellung ist ein guter Surrogatmarker der Schwere und Aktivität der PBC und erlaubt die Prädiktion klini- scher Endpunkte im Verlauf.	61
6.3.4	Die Höhe des APRI ermöglicht eine Prognoseabschätzung bei der PBC unabhängig vom klinischen Ansprechen auf UDCA und bie- tet additiv zu den klassischen Response-Kriterien eine genauere Abschätzung des DLÜ.	62
6.4	Weitere Ergebnisse	63
6.4.1	Zusätzliche Prädiktoren des DLÜ	63
6.4.2	Einflussfaktoren auf die Response-Kriterien	64
6.4.3	Fibrosemarker	65
6.5	Einschränkungen und Limitationen	66
7	Schlussfolgerungen	67
8	Literaturverzeichnis	68
9	Anhang	81
9.1	Zusätzliche Tabellen	81
9.2	Tabellenverzeichnis	111
9.3	Abbildungsverzeichnis	112
9.4	Danksagung	113
9.5	Ehrenwörtliche Erklärung	114

Verzeichnis der Abkürzungen

Δ 6M_12M	Änderung zwischen 6- und 12-Monats-Follow-Up
Δ DX_12M	Änderung zwischen Diagnosezeitpunkt und 12-Monats-Follow-Up
Δ DX_6M	Änderung zwischen Diagnosezeitpunkt und 6-Monats-Follow-Up
12M	zum 12-Monats-Follow-Up
12M-FU	12-Monats-Follow-Up
3E-BPO	3E-Untereinheit des M2-Antigens
6M	zum 6-Monats-Follow-Up
6M-FU	6-Monats-Follow-Up
a	Jahr(e)
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACA	anti-Centromer Antikörper
AIH	Autoimmunhepatitis
ALP	alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	antimitochondriale Antikörper
ANA	antinukleäre Antikörper
APRI	Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Ratio-Index
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUROC	Area under Receiver Operating Characteristic curve

CI	Konfidenzintervall
CREST	Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, Ösophagusbeteiligung, Sklerodactylie, Telangiektasien
CT	Computertomographie
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
DLÜ	dekompensationsfreies, lebertransplantationsfreies Überleben
DX	bei Diagnosestellung
EASL	European Association for the Study of the Liver
FU	Follow-Up
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor
GGT	γ -Glutamyl-Transferase
Gp210	Glykoprotein Nukleopodin 210 kDa
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
INR	International Normalized Ratio
LATE	Spätform der primär biliären Cholangitis
LTX	Lebertransplantation

m	Monat(e)
MA	multivariate Analyse
MRE	Magnet-Resonanz-Elastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n.e.	nicht eingeschlossen
n.s.	nicht signifikant
OCA	Obeticholsäure
PBC	primär biliäre Cholangitis
PDC-E2	E2-Domäne des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes
PML	Promyelozyten-Leukämie-Antigen
PRE	Frühform der primär biliären Cholangitis
PROB	wahrscheinliche primär biliäre Cholangitis
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
Ro	Ro/Sjögren Syndrom A-Autoantikörper
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	relatives Risiko
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SMA	Antikörper gegen glatte Muskulatur
Sp100	Speckeled 100 kDa
TNF	Tumornekrosefaktor
TÜ	transplantationsfreies Überleben
UA	univariate Analyse
UDCA	Ursodesoxycholsäure
UKJ	Universitätsklinikum Jena
ULN	oberer Normwert

Einheiten der Labor- und Messwerte

Wert	Einheit
Albumin	g/l
Alanin-Aminotransferase	$\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$
alkalische Phosphatase	$\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$
Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Ratio-Index	l/Gpt
Acoustic Radiation Force Impulse	m/s
Aspartat-Aminotransferase	$\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$
Bilirubin	$\mu\text{mol/l}$
γ -Glutamyl-Transferase	$\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$
Immunglobulin G	g/l
Immunglobulin M	g/l
OH-Vitamin D	nmol/l
(OH) ₂ -Vitamin D	pmol/l
Thrombozyten	Gpt/l

1 Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die primär biliäre Cholangitis (PBC) ist eine autoimmune Lebererkrankung ungeklärter Ursache, welche über die Zerstörung der kleinen Gallengänge und einem damit verringerten Galleabfluss zu Umbauprozessen und im späteren Verlauf zu einer Leberzirrhose führt. Sie besitzt eine Prävalenz von 2-40/100.000 Einwohnern und betrifft vor allem Frauen in der fünften Lebensdekade.

Die Diagnose wird über eine Kombination aus Autoantikörperstatus, Cholestaseparametern und histologischen Ergebnissen gestellt. Der Einsatz von Ursodesoxycholsäure (UDCA) stellt die derzeit einzige zugelassene Therapie dar. Hierbei wurden mehrere Kriterien aufgestellt, um ein Therapieansprechen und die Prognose beurteilen zu können.

Fragestellung und Ziele

Ziel dieser Arbeit war die Identifikation neuer und die Validierung bekannter Faktoren, welche eine Prognoseabschätzung erlauben. Besonderes Augenmerk sollte hierbei auf den Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Ratio-Index (APRI), den Zeitpunkt der Responseabschätzung, sowie das Vorliegen weiterer Krankheitskriterien gelegt werden.

Patienten und Methoden

In die Analyse wurden Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum von Januar 2005 bis Oktober 2013 mit der Diagnose „PBC“ im Universitätsklinikum Jena erfasst wurden. Anhand ihrer Krankendaten wurden sie in drei Gruppen (manifeste PBC, wahrscheinliche PBC, keine PBC) eingeteilt und ihr Verlauf hinsichtlich Krankheitsprogress und Langzeitüberleben nachbeobachtet.

Ergebnisse und Diskussion

Patientenkollektiv. Es konnten 316 Patienten identifiziert werden, welche laut Krankenakten an einer PBC leiden. 103 von ihnen erfüllten mindestens zwei von drei Dia-

gnosekriterien und entsprachen damit dem typischen Vollbild der Erkrankung (PBC-Kohorte). 124 Patienten zeigten einen auffälligen Antikörperstatus oder eine typische Histologie und erfüllten damit nur eines der Diagnosekriterien. Sie wurden der Gruppe der wahrscheinlichen PBC zugeordnet („probable PBC“ / PROB-Kohorte). Letztere wurde in die Subgruppen der PBC-Frühform ohne fortgeschrittene Leberparenchymveränderung und ohne alkalische Phosphatase-Erhöhung („pre PBC“ / PRE-Kohorte, 90 Patienten) und in die Subgruppe des Spätstadiums mit Rückgang des Entzündungsprozesses bei fortgeschrittenem Leberumbau („late PBC“ / LATE-Kohorte, 34 Patienten) geteilt. Die restlichen 89 Patienten, welche kein entsprechendes Kriterium erfüllten, wurden der NOT-Gruppe zugewiesen.

Prognoseprädiktion. Als Risikofaktoren für ein reduziertes dekompressionsfreies, lebertransplantationsfreies Überleben (DLÜ) waren in der multivariaten Analyse vor allem ein hohes Alter, das männliche Geschlecht, ein hoher APRI sowie ein fehlendes Ansprechen auf die Therapie mit UDCA auffällig. Es konnte zudem gezeigt werden, dass Patienten mit einer Frühform, im Vergleich zu denen mit einer manifesten PBC, ein besseres DLÜ aufwiesen; so betrug das 20-Jahres-DLÜ der PBC-Gruppe nur 50,7%, zu 76,3% der PRE-Gruppe.

APRI. Der APRI bei Diagnosestellung zeigte sich als guter Surrogatmarker der Schwere und Aktivität der PBC und erlaubte die Prädiktion klinischer Endpunkte (Tod, Lebertransplantation, Dekompensation einer Leberzirrhose) im Verlauf. Als idealer Cutoff zur Beurteilung des transplantationsfreien Überlebens konnte hier ein Wert von 0,58 gefunden werden. Bei Inklusion der Patienten dieser Arbeit in ein großes internationales Kollektiv war ein vergleichbarer Cutoff von 0,54 auffällig (Trivedi et al. 2014a). Der APRI zeigte sich zudem unabhängig vom klinischen Ansprechen auf UDCA und bot additiv zu den klassischen Response-Kriterien eine genauere Abschätzung des DLÜ.

Zeitpunkt der Response-Beurteilung. Die Bestimmung des biochemischen Ansprechens nach sechs Monaten war klassischen Response-Kriterien nach zwölf Monaten UDCA-Therapie geringfügig unterlegen. Insbesondere Nonresponder sechs Monate nach Therapieeinleitung hatten noch eine etwa 25%-ige Chance auf ein Therapieansprechen im folgenden halben Jahr.

2 Einleitung

2.1 Einführung

Einteilung. Die primär biliäre Cholangitis (PBC) gehört, gemeinsam mit der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) und der Autoimmunhepatitis (AIH), zu den autoimmunen Lebererkrankungen. Sie ist eine nicht-eitrige Entzündung, welche über die Zerstörung der kleinen Gallengänge und einem damit verringerten Galleabfluss zu Umbauprozessen der Leber und im späteren Verlauf zu einer Zirrhose führt.

Geschichte. Das klinische Bild der PBC haben im Jahre 1851 erstmals Addison und Gull beschrieben und initial als Addison-Gull-Syndrom bezeichnet (Addison und Gull 1851). Der Begriff „primär biliäre Zirrhose“ hingegen wurde erst 1949 im Rahmen einer Fallserie mit 18 Patienten geprägt (Ahrens und Kunkel 1949, Nguyen et al. 2010). Häufig findet sich auch der Begriff der „chronischen nicht-eitrigen destruierenden Cholangitis“, den Rubin et al. eingeführt haben (Rubin et al. 1965). Auf Grund des Stigmas einer Leberzirrhose wie auch wegen ihres immer selteneren Auftretens gab es in den letzten Jahren, sowohl von Seiten der Patienten als auch der Ärzte, zunehmend Bestrebungen den bisherigen Namen der „primär biliären Zirrhose“ in „chronisch biliäre Cholangitis“ oder „primär biliäre Cholangitis“ zu ändern (Moore und Gish 2014, Wahl et al. 2015). Im November 2014 erfolgte letztendlich die offizielle Namensänderung durch die European Association for the Study of the Liver (EASL) (Beuers et al. 2015).

2.2 Häufigkeit

Inzidenz & Prävalenz. Die PBC besitzt eine Inzidenz von 0,3-5,8 und eine Punktprävalenz von 1,9-40,2 pro 100.000 Einwohner. Die höchste Prävalenz (35-40 pro 100.000) liegt in Gebieten mit einem hohen medizinischen Standard und einem leichten Zugang zu medizinischer Versorgung. Hierbei kann davon ausgegangen werden, dass der letztgenannte Wert eher der klinischen Realität entspricht, da man die niedrigeren Prävalenzen

als eine Unterdiagnose betrachtet (Podda et al. 2013). Dies kann zudem eine mögliche Ursache für die weltweit beobachtete steigende Tendenz des Auftretens darstellen (Prince und James 2003).

Alter & Geschlecht. Am häufigsten sind Frauen im 5. Lebensjahrzehnt betroffen; ein Vorkommen unter 25 Jahren ist eher selten (Hohenester et al. 2009). 2012 stellten Kitic et al. in einem Fallbericht ein 12-jähriges Mädchen vor, welches damit zu den bislang jüngsten PBC-Fällen gehört (Kitic et al. 2012).

Frauen sind neun bis zehn mal häufiger betroffen als Männer, wobei einige Studien jedoch auf eine Unterdiagnose in der männlichen Bevölkerung hinweisen. So finden sich in der gesunden Bevölkerung lediglich doppelt so viele Frauen wie Männer, die positiv auf antimitochondriale Antikörper (AMA) getestet wurden (Podda et al. 2013).

AMA & ANA. Antimitochondriale Antikörper sind bei 90-95% aller PBC-Patienten positiv und stellen eines von drei Diagnosekriterien dar. Die Prävalenz von AMA in der normalen Bevölkerung liegt Podda et al. zufolge bei 0,43-1% (Podda et al. 2013); eine 2004 publizierte Studie stellte bei japanischen Arbeitern eine Prävalenz von 0,64% fest (Shibata et al. 2004). Bei Angehörigen von Patienten mit PBC hingegen liegt sie bei 4,9-7,4% (Feizi et al. 1972), laut einer Studie von Lazaridis et al. sogar bei bis zu 20,7%, wobei unter weiblichen Angehörigen eine höhere Prävalenz zu beobachten ist als unter männlichen Angehörigen (Lazaridis et al. 2007).

Antinukleäre Antikörper (ANA) sind bei etwa der Hälfte der Patienten mit PBC positiv (Kaplan und Gershwin 2005). Manche ANA, so zum Beispiel anti-Centromer Antikörper (ACA) sowie Antikörper gegen das Glykoprotein Nukleoporin 210 kDa (Gp210) und Speckled 100 kDa (Sp100) können auf eine PBC hinweisen und als Prognosemarker dienen (Nakamura et al. 2007). ACA sowie Antikörper gegen Sp100 und Gp210, sind bei je 20-30% der PBC-Patienten nachweisbar (Nakamura et al. 2007, Invernizzi et al. 2005, Makinen et al. 1983). In einer aktuellen Metaanalyse zeigte sich eine Spezifität der Antikörper gegen Sp100 und Gp210 von über 97% (Hu et al. 2014). ANA haben laut einer Studie aus den USA eine Prävalenz von 13,8% in der Normalbevölkerung. Auch hier sind Frauen häufiger betroffen als Männer (17,8% im Vergleich zu 9,6%) (Sato et al. 2012).

2.3 Ätiologie

Überblick. Eine eindeutige Ursache für die Entstehung der primär biliären Cholangitis konnte bislang nicht identifiziert werden, es gibt aber diverse Erklärungsversuche, welche den Auslöser in einem Zusammenspiel von Genetik und Umweltfaktoren sehen.

Genetik. Der Einfluss einer genetischen Komponente wurde wegen des gehäufteten Auftretens bei erstgradig Verwandten postuliert, was sowohl die Krankheit an sich, als auch das Vorkommen von AMA betrifft (Lazaridis et al. 2007). Das relative Risiko Verwandter ersten Grades an einer PBC zu erkranken, liegt durchschnittlich bei 9,2, unter Schwestern sogar bei bis zu 14,0 (Corpechot et al. 2010). Hinzu kommt eine Häufung bei monozygoten Zwillingen mit einer Konkordanz von 50%. Damit gehört die PBC zu den Autoimmunkrankheiten mit der höchsten Konkordanz (Selmi et al. 2004a). Für den Einfluss genetischer Faktoren spricht auch, dass AMA bereits Jahre vor einer klinischen Manifestation bestehen können (Nguyen et al. 2010).

Aus diesem Grund wurden Studien durchgeführt, in denen zugrunde liegende Mechanismen der Autoimmunität untersucht werden sollten. Antimitochondriale Antikörper richten sich gegen die E2-Domäne des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes (PDC-E2) und führen somit über den Verlust der kleinen intrahepatischen Gallengänge zu einer Zirrhose. Weitere Genabschnitte, welche für die PBC prädisponieren, wurden im Humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-System und an 27 weiteren non-HLA-Loci identifiziert. So besteht ein erhöhtes Risiko durch die Allele DRB1*08 und DRB1*04, während DRB1*11 und DRB1*15 mit einer protektiven Wirkung assoziiert werden. Diese Risiko-Loci sind zudem auch mit einem erhöhten Risiko für andere autoimmune Erkrankungen wie Multiple Sklerose und Zöliakie behaftet (Mells und Hirschfield 2001).

Mit genomweiten Assoziationsstudien untersucht man zudem die Möglichkeit einer Verbindung zwischen Krankheiten und dem Vorkommen von Einzelnukleotid-Polymorphismen. Im Zuge dessen konnte bereits die Rolle des Tumornekrosefaktor (TNF)-Signalweges, der Antigenprozessierung und der Apoptose-Wege in der Entstehung der PBC beschrieben werden. Der relativ neue Linear Combination Test identifizierte zudem die Rolle des Phosphatidylinositol-Signalsystems und des Hedgehog-Signalwegs in der Pathogenese der PBC (Kar et al. 2013).

Bakterien & Viren. Ein weiterer diskutierter Aspekt ist der Einfluss von (Retro-)Viren und Bakterien. So ging man unter anderem von einer Beteiligung des Mouse Mammary Tumor Retrovirus aus, was jedoch mittlerweile widerlegt wurde (Selmi et al. 2004b).

Aktuell befindet sich das Bakterium *Novosphingobium Aromaticivorans* als möglicher Auslöser im Fokus der Forscher. Der Mechanismus des molekularen Mimicry oder ein Umsetzen von Xenobiotika und eine darauf folgende Reaktion werden als möglicher Anstoß für den Beginn der Krankheit gesehen (Kaplan 2004).

Umweltfaktoren. Man geht davon aus, dass der Verlust der Immuntoleranz gegen PDC-E2 bei bestehender genetischer Disposition durch Umweltfaktoren getriggert wird (Mells und Hirschfield 2001). Der Grund für die Annahme, dass Umweltfaktoren eine Rolle spielen, liegt darin, dass die Prävalenz der PBC in den verschiedenen Regionen der Welt unterschiedlich ist. So wiesen die Familien von Europäern welche nach Australien emigriert waren eine Prävalenz auf, die vergleichbar war mit der der Grundbevölkerung in ihrem Herkunftsland. Mit der Zeit verringerte sich diese in Richtung der Prävalenz der Grundbevölkerung des Ziellandes (Sood et al. 2004). Hierbei steht jedoch zur Diskussion, ob diese allmähliche Angleichung durch Umweltfaktoren oder durch eine Veränderung des Genpools bedingt ist.

Außerdem gibt es Hinweise, dass eine PBC durch verschiedene Chemikalien, welche im täglichen Leben Anwendung finden, ausgelöst beziehungsweise eine vorbestehende PBC verschlimmert werden kann. Hierzu gehören unter anderem Aromen in Seifen, Lippenstiften und Lebensmitteln (Amano et al. 2005). Auch Medikamente wie Acetaminophen werden als mögliche Auslöser in Betracht gezogen (Leung et al. 2013).

Als weitere Risikofaktoren wurden Rauchen, gehäufte Harnwegsinfekte in der Anamnese sowie der Einsatz einer Hormontherapie zur Verhütung identifiziert (Corpechot et al. 2012, Liang et al. 2011, Gershwin et al. 2005). Insbesondere ein vorausgegangener Nikotinabusus wird mit einer zum Diagnosezeitpunkt stärker ausgeprägten Fibroseentwicklung in Zusammenhang gebracht (Zein et al. 2006).

2.4 Klinik

Symptome. Auch wenn heutzutage durch eine frühe Erkennung der Erkrankung der Großteil der Patienten zum Diagnosezeitpunkt noch asymptomatisch ist, berichten viele von ihnen im Verlauf ihrer Erkrankung über Krankheitszeichen. In einer 2004 herausgegebenen Studie von Prince et al. wird geschätzt, dass nach fünf Jahren 50% und nach 20 Jahren 95% der initial beschwerdefreien Patienten Symptome entwickelt haben werden (Prince et al. 2004).

Die typischen Leiden, über welche Betroffene berichten, umfassen Fatigue (75%), Pru-

ritus (50%) und eine Sicca-Symptomatik (Lindor et al. 2009). Auch Schmerzen im oberen rechten Abdomen und Arthralgien werden häufig angegeben (Neuberger 1997).

Des Weiteren gibt es im Zusammenhang mit der Diagnose einer PBC Berichte über ein gehäuftes Auftreten anderer autoimmunvermittelter Erkrankungen; eine entsprechende Aufgliederung ist in Tabelle 2.1 dargestellt (Neuberger 1997). Eine 2004 publizierte Studie fand zudem heraus, dass unter Patienten ohne AMA häufiger PBC-assoziierte Autoimmunerkrankungen vorkommen. Laut ihren Ergebnissen wiesen 79% der AMA-negativ getesteten Betroffenen zusätzliche autoimmune Krankheiten auf, während nur 49% der AMA-positiv getesteten Patienten unter weiteren Beschwerden litten (Watt et al. 2004).

Tabelle 2.1: assoziierte Erkrankungen

typisch (bis zu 80%)	Sicca-Syndrom
häufig (rund 20%)	Morbus Basedow Hashimoto-Thyreoiditis Arthralgien Morbus Raynaud Sklerodaktylie fibrosierende Alveolitis
selten (weniger als 5%)	CREST-Syndrom Morbus Addison Zöliakie Glomerulonephritis Myasthenia gravis Vitiligo Renale tubuläre Azidose Thrombozytopenische Purpura systemischer Lupus erythematosus (SLE) Hypertrophische pulmonale Osteoarthropathie
CREST, Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie, Telangiektasien	

Apparative Diagnostik und Laborwerte. Portale Hypertension, Osteoporose und Hyperlipidämie stellen typische Befunde einer apparativen Untersuchung dar. Interessan-

terweise kann eine portale Hypertension auch bei Patienten mit einer nicht-zirrhatischen Leber vorkommen (Lindor et al. 2009). Im Zusammenhang mit dieser treten auch Ösophagusvarizen, Spider naevi und eine Splenomegalie auf.

Etwa ein Drittel der PBC-Patienten sind von Osteoporose betroffen, das relative Risiko im Vergleich zu der durchschnittlichen Bevölkerung beträgt 4,4 (Springer et al. 2000). Die Ursache hierfür ist bisher weitgehend ungeklärt. Die Annahme eines Vitamin D-Mangels als Auslöser wurde verworfen, als sich zeigte, dass viele Patienten auch ohne signifikante Mangelzustände eine Osteoporose entwickelten (Kaplan et al. 1981). Auch die Vermutung, dass durch eine fehlende Gallesekretion ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen entsteht, ließ sich nicht bestätigen (Phillips et al. 2001).

Etwa 75% der Patienten sind zudem von einer Hyperlipidämie betroffen. Nach einem initialen Anstieg der Serumlipidspiegel, bedingt durch die vorherrschende Cholestase, kommt es im späteren Verlauf der Erkrankung zu sinkenden Konzentrationen. Ursächlich hierfür sind die Leberfunktionsstörung und eine mangelnde intestinale Absorption. Trotz des erhöhten Cholesterinspiegels beobachtet man indessen keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität, welche durch Artherosklerose bedingt sein müsste (Longo et al. 2002). Auch die Messung der Intima-Media-Dicke mittels Ultraschall zeigte weniger artherosklerotische Veränderungen bei PBC-Patienten als bei einer Kontrollgruppe ohne PBC mit vergleichbaren Serumlipid-Konzentrationen (Allocca et al. 2006). Die Ursache hierfür ist derzeit ungeklärt.

Eine Folge der Hypercholesterinämie kann zudem die Ausbildung von Xanthomen und insbesondere von Xanthelasmen sein. Ausdruck dessen ist auch der früher gebräuchliche Name der “xanthomatösen biliären Zirrhose” (Ahrens und Kunkel 1949).

Natürlicher Verlauf. Ohne suffiziente Therapie verläuft die PBC in vier Stadien, wie sie in Tabelle 2.2 dargestellt sind (Al-Harthy und Kumagi 2012, Neuberger 1997). Die heute übliche Therapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) kann ein Fortschreiten der Erkrankung zwar nicht aufhalten, deren Progression jedoch verzögern.

Verlauf & Komplikationen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es durch die chronische Entzündung meist zur Entwicklung einer Leberfibrose und -zirrhose. Verbunden damit sind Synthesestörungen mit Folgen wie Blutungsneigung und Aszites sowie Zeichen mangelnder Entgiftung wie Ikterus und hepatische Enzephalopathie. Etwa 25% der zum Diagnosezeitpunkt symptomatischen Patienten entwickeln innerhalb von zehn Jahren ein chronisches Leberversagen (Al-Harthy und Kumagi 2012). Zudem stellt die

Tabelle 2.2: Stadieneinteilung

symptomfrei, normale Leberwerte	- AMA positiv - optional Histologie mit PBC-typischen Veränderungen - medianer Zeitraum „Diagnose bis biochem. Cholestase“: 6 Jahre
symptomfrei, abnormale Leberwerte	- AMA positiv, Leberwerte erhöht - bis zu 80% zeigen Symptome innerhalb des 5-Jahres-Follow-Up - medianer Zeitraum „Diagnose bis Tod“: 8-12 Jahre
symptomatisch	- Symptome: am häufigsten Fatigue und Pruritus - medianer Zeitraum „Diagnose bis Tod oder LTX“: 5-10 Jahre
dekompensiert	- Aszites, Varizenblutung, Ikterus, hepatische Enzephalopathie - medianer Zeitraum „Diagnose bis Tod oder LTX“: 3-5 Jahre

AMA, antimitochondriale Antikörper; PBC, primär biliäre Cholangitis; LTX, Lebertransplantation	
---	--

Leberzirrhose einen bedeutenden Risikofaktor für das Entstehen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) dar.

Hepatozelluläres Karzinom. Das HCC besitzt unter PBC-Patienten eine Inzidenz von 2,4%, bei den Patienten mit fortgeschrittenen Veränderungen der Leber im Sinne eines Grades III oder IV nach Ludwig/Scheuer beträgt sie 5,9%. Männer sind, auch nach Ausschluss eines Einflusses von Hepatitis B/C, Hämochromatose und alkoholtoxischem Leberschaden, signifikant häufiger betroffen (Jones et al. 1997). Es konnte zudem eine Zunahme des Vorkommens eines HCC beobachtet werden, als Ursache hierfür nimmt man ein längeres Überleben mit einer Leberzirrhose an (Al-Harthy und Kumagi 2012).

Einen Einfluss der gängigen Therapie der PBC mit UDCA auf das Vorkommen eines HCC haben Trivedi et al. untersucht. Während der Einsatz von Ursodesoxycholsäure allein gesehen keinen Einfluss auf das Karzinomrisiko hatte, zeigte sich ein erhöhtes relatives Risiko für Patienten, welche nicht auf die Therapie mit UDCA ansprachen. Dies lag abhängig von dem genutzten Prognosekriterium zwischen 1,9 und 8,8 (Trivedi et al. 2014b). Andere Studien geben ein wesentlich höheres relatives Risiko an; so beträgt dieses laut Nijhawan et al. ohne Therapie im Vergleich zur Normalbevölkerung 46 (für Frauen) beziehungsweise 55 (für Männer). Dieser Studie ist jedoch keine Aussage über das relative Risiko (RR) unter einer Therapie zu entnehmen (Nijhawan et al. 1999).

2.5 Diagnosestellung

Symptomatische & asymptomatische PBC. In früheren Jahren wurden Patienten hauptsächlich mit Symptomen wie Fatigue und Pruritus vorstellig, was Laborkontrollen, Antikörpertests und Leberbiopsien nach sich zog.

Durch die leichtere Verfügbarkeit von Labortests und die sinkenden Kosten der Antikörperbestimmung wird ein zunehmend großer Teil der Diagnosen gestellt, während die Patienten noch asymptomatisch sind. Auffällig sind hierbei primär die erhöhten Cholestaseparameter, welche zu einer weiteren Abklärung führen. Zu diesem Zeitpunkt weisen die Patienten eine sowohl biochemisch wie auch histologisch weniger fortgeschrittene Erkrankung auf, als Patienten die zum Diagnosezeitpunkt bereits über Symptome berichten (Prince et al. 2004).

Einer 1996 publizierten Studie zufolge zeigt eine symptomfreie PBC ohne erhöhte Cholestaseparameter eine langsamere und benignere Progredienz und muss nicht zwingend symptomatisch werden. Innerhalb des Beobachtungszeitraums (Median von 18 Jahren) entwickelten sich bei 83% der Patienten pathologische Leberwerte, es entstand jedoch keine klinisch apparente Zirrhose, und bei keinem von fünf verstorbenen Patienten konnte die Todesursache mit einem Leberschaden in Zusammenhang gebracht werden (Metcalf et al. 1996). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass diese Studie nur 29 Patienten einschloss. Zwei aktuellere Studien mit einer deutlich größeren Fallzahl zeigten hingegen einen signifikanten Einfluss des Vorhandenseins oder des Entwickelns von Fatigue auf das Ansprechen auf UDCA und die Entwicklung von Komplikationen wie Leberzirrhose oder Tod (Jones et al. 2010, Quarneti et al. 2015).

Diagnosekriterien. Um die Diagnose einer PBC stellen zu können, müssen Patienten eine Kombination von Kriterien erfüllen, welche sich aus dem Ergebnis der histologischen Begutachtung einer Leberbiopsie, einem positiven Test auf AMA und einem erhöhten Spiegel der alkalischen Phosphatase (ALP) zusammensetzen.

Diese Kriterien, entsprechend den Vorgaben der EASL und der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), sind in Tabelle 2.3 zusammengefasst. Manche Autoren diskutieren zudem, ob allein ein erhöhter AMA-Titer oder eine histologische Veränderung im Sinne einer PBC die Diagnose sichern kann (Metcalf et al. 1996). Hierbei ist anzumerken, dass auf Grund des invasiven Charakters der Biopsien und der hohen Verfügbarkeit der Antikörperuntersuchungen histologische Untersuchungen nur noch selten zur Diagnosestellung genutzt werden.

Overlap-Syndrom. Einige Patienten weisen zudem Kriterien einer Autoimmunhepatitis auf. Dieses Phänomen wird in der Literatur als „PBC-AIH-Overlap“ oder „Overlap-Syndrom“ bezeichnet. Entsprechend den EASL- und AASLD-Kriterien müssen für die Diagnosestellung mindestens je zwei Merkmale der einzelnen Krankheiten nachweisbar sein (siehe Tabelle 2.3). Die Prävalenz eines Overlaps von AIH und PBC ist noch nicht eindeutig bestimmt, die Berichte reichen von 1% bis zu 19% (Silveira 2013). Werden die Kriterien einer AIH erst im Verlauf der Erkrankung an PBC erfüllt, spricht man von einer konsekutiven Autoimmunhepatitis. Ein Overlap zwischen einer PBC und einer PSC konnte bislang nicht beobachtet werden.

Tabelle 2.3: EASL und AASLD-Kriterien

PBC entsprechend EASL-Kriterien	mindestens zwei der folgenden Kriterien positiv: - ALP > 2×ULN - AMA positiv - Histologie spricht für PBC
PBC-AIH-Overlap entsprechend EASL-Kriterien	PBC-Kriterien und mindestens zwei der folgenden Kriterien positiv: - ALT > 5×ULN - IgG > 2×ULN oder SMA positiv - Histologie spricht für AIH
PBC entsprechend AASLD-Kriterien	mindestens zwei der folgenden Kriterien positiv: - ALP > 1,5×ULN - AMA positiv - Histologie spricht für PBC

AIH, Autoimmunhepatitis; ALP, alkalische Phosphatase; ALT, Alanin-Aminotransferase; AMA, antimitochondriale Antikörper; PBC, primär biliäre Cholangitis; SMA, Antikörper gegen glatte Muskulatur

Histologie. Histologisch wird die PBC in vier Stadien eingeteilt, entweder nach Ludwig oder nach Scheuer (Ludwig et al. 1978, Scheuer 1967). Hinzu kommt die allgemein übliche Klassifikation des Entzündungs- und Fibrosegrades.

Entsprechend den Kriterien nach Ludwig sind initial histologische Veränderungen auf das Portalfeld beschränkt (Stadium I). Im weiteren Verlauf der Krankheit breitet sich die Entzündungsreaktion periportal aus (Stadium II) und es kommt zu einer Septenbildung

(Stadium III). Als Endzustand gilt hier die biliäre Zirrhose (Stadium IV) (Ludwig 2000, Ludwig et al. 1978).

Nach Scheuer stellt sich das Stadium I mit floriden Gallengangsläsionen dar und verläuft über Duktusproliferationen (Stadium II) und eine Fibrosierung mit Untergang der Gallengänge (Stadium III) bis hin zu einer nodulären Zirrhose (Stadium IV) (Scheuer 1967). Ein Vergleich der histologischen Veränderungen ist in Tabelle 2.4 aufgeführt.

In diesem Zusammenhang ist jedoch zu beachten, dass Leberveränderungen herdförmig vorkommen können. Im Zuge dessen kann auch, trotz negativem Ergebnis der histologischen Untersuchung, ein entzündlicher Prozess vorliegen. Dieser Fehler wird auch als „sampling bias“ oder „sampling error“ bezeichnet.

Tabelle 2.4: Histologische Einteilung

Stadium	nach Ludwig (1978)	nach Scheuer (1967)
I	<i>Portale Hepatitis</i> ohne oder mit nur wenig periportalen Infiltraten oder Mottenfraßnekrosen; optional können Granulome vorkommen	<i>Floride Gallengangsläsion</i> mit Lymphozyten- und Plasmazellinfiltraten, das Portalfeld abseits der Gallengänge ist intakt und es findet sich nur selten eine Cholestase. Granulome werden häufig beobachtet
II	<i>Periportale Hepatitis</i> mit Mottenfraßnekrosen, aber ohne brücken- oder septenbildende Fibrose; optional Vorkommen von Granulomen, Gallengangsdestruktion oder -proliferation	<i>Gallengangsproliferate</i> , oft bindegewebig umlagert; das ganze Portalfeld ist betroffen und es finden sich stellenweise Mottenfraßnekrosen
III	<i>Septale Fibrose</i> oder brückenbildende Nekrose; optional Vorkommen von Granulomen, Gallengangsdestruktion oder -proliferation	<i>Vernarbung</i> des Gewebes und Rückgang der inflammatorischen Aktivität; Obliteration der intrahepatischen Gallenwege und daraus folgend Cholestase
IV	<i>Zirrhose</i> und fibröse Septen	<i>Noduläre Zirrhose</i>

Weitere Laborparameter und Antikörper. Zusätzliche Hinweise auf das Vorliegen einer PBC kann man aus weiteren Laborwerten erhalten; so ist bei vielen Patienten ein erhöhter Spiegel von Immunglobulin M (IgM) auffällig. Vergleicht man in einer immunhistochemischen Untersuchung die Anfärbbarkeit der Plasmazellen bezüglich ihres Gehaltes an Immunglobulin M und G, zeigt sich im Gegensatz zu anderen autoimmunen Lebererkrankungen eine Dominanz IgM-haltiger Zellen. Eine Relation dieser Zellzahl mit $\text{Zellen}_{IgM}/\text{Zellen}_{IgG} \geq 1$ konnte entsprechend den Ergebnissen von Moreira mit einer Sensitivität und einer Spezifität von je circa 90% eine PBC von einer AIH abgrenzen (Moreira et al. 2010). Insbesondere bei Frühformen oder AMA-Negativität kann dies von Vorteil sein. Ein weiteres Indiz stellt ein Vorliegen von PBC-spezifischen antinukleären Faktoren wie ACA, anti-Sp100- und anti-Gp210-Antikörpern dar.

Pre-PBC. Durch die zunehmend breite Bestimmung von Laborwerten in westlichen Ländern werden insbesondere die Antikörper immer früher erkannt. Sie lenken den Verdacht auf die PBC, auch wenn eine Diagnose mit positiven AMA-Titern ohne vorbestehende pathologische Leberwerte oder histologische Veränderungen formal nicht möglich ist (Al-Harthy und Kumagi 2012). Auch das Vorkommen von allein histologischen Veränderungen ist möglich. Diese Frühformen sind bisher nicht einheitlich definiert worden, werden aber oft als „slowly progressive PBC“, „pre-PBC“ oder „early PBC“ beschrieben.

2.6 Therapie und Prognose

Überblick. Entsprechend den Leitlinien der EASL und der AASLD ist Ursodesoxycholsäure das derzeit einzige zur Behandlung der PBC zugelassene Medikament (European Association for the Study of the Liver 2009, Lindor et al. 2009). Der Einfluss von UDCA zeigt sich jedoch vorwiegend im Bereich klinischer Kenngrößen wie Cholestaseparameter, histologischer Progredienz und im Überleben. Die Symptome werden dabei kaum gelindert.

Gegen die Leitsymptome wie Fatigue und Pruritus kommt eine symptomatische Therapie zum Einsatz. Assoziierte Erkrankungen wie das Sjögren-Syndrom oder die Hypothyreose werden entsprechend den jeweiligen Leitlinien der einzelnen Erkrankungen behandelt.

Einen letzten Ausweg stellt die Lebertransplantation dar. Die Effektivität der Therapie mit UDCA sowie einer früheren Diagnosestellung zeigt sich in den sinkenden Zahlen seit Beginn der UDCA-Therapie. So ist im vergangenen Jahrzehnt ein Abfall der Trans-

plantationsraten um etwa 20% zu erkennen (Kuiper et al. 2010, Lee et al. 2007). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass nach zehn Jahren nach Transplantation etwa 20-25% der Patienten über eine Wiederkehr der Symptomatik berichten.

UDCA. Ursodesoxycholsäure ist eine natürliche Gallensäure, welche in hohen Konzentrationen in der Galle von Schwarzbären gefunden werden kann und seit langem auch in der chinesischen Medizin Einsatz findet (Paumgartner und Beuers 2002). Zur Therapie der PBC wird sie seit 1989 erfolgreich genutzt (Leuschner et al. 1989).

UDCA ist das derzeit einzige zugelassene Medikament, welches nachweislich die Prognose der PBC verbessert. Bei einer Einnahme von 13-15 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag zeigt sich eine langsamere histologische Progression und eine Verringerung oder Normalisierung biochemischer Cholestaseparameter. Auch ein längeres Überleben der Patienten kann beobachtet werden (Paumgartner und Beuers 2002).

Zu beachten ist jedoch, dass für die Beurteilung der Wirkung von UDCA in erster Linie die Normalisierung biochemischer Laborwerte als Surrogatparameter betrachtet wird. Hier sind insbesondere Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase (AST) und ALP von Bedeutung. Eine aktuelle Studie von Lammers et al. zeigt, dass die Kombination von ALP und Bilirubin gut geeignet ist, den Langzeitverlauf in Hinsicht auf das transplantationsfreie Überleben zu beurteilen (Lammers et al. 2014). Ein Problem bei der Einschätzung der entzündlichen Aktivität und der Progredienz ergibt sich daraus, dass der Effekt von UDCA von dem Grad bestehender Leberschäden abhängig ist (Poupon et al. 2003). Eine Kontrolle mittels Leberbiopsie wäre genauer, wird jedoch auf Grund der Invasivität und der mit dem Eingriff verbunden Risiken heute nur selten vorgenommen. Als Endpunkte betrachtet man in den jeweiligen Studien meist das transplantationsfreie Überleben (Barcelona-, Paris I- und II-, sowie Rotterdam-Kriterien); die Ehime-Kriterien nutzen zusätzlich die Entwicklung von Symptomen, während die Toronto-Kriterien das Fortschreiten von Leberveränderungen betrachten.

Eine weitere Einschätzung bezüglich des Verlaufes und Auftretens von Komplikationen liefert die Relation von AST zur Thrombozytenzahl. Dieser Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Ratio-Index (APRI) ist nicht nur ein guter Marker für histologische Veränderungen, er gibt auch Auskunft über den Aktivitätsgrad der PBC (Trivedi et al. 2014a). Ein Teil der eben genannten Studie basiert auf den Ergebnissen dieser Arbeit.

Infolge der langsameren Entwicklung einer Leberfibrose sind die Komplikationen einer Zirrhose wie Aszitesbildung, Varizenblutungen und die hepatische Enzephalopathie seit dem Einsatz von UDCA seltener geworden. Auch die Wahrscheinlichkeit eines hepato-

zellulären Karzinoms wird verringert, da fortgeschrittene Leberveränderungen hierfür einen bedeutenden Risikofaktor darstellen (Al-Harthy und Kumagi 2012).

Im Vergleich dazu werden die Symptome nicht oder nur wenig gelindert. Es zeigte sich eine Verringerung des Cholesterols (Poupon et al. 1993) und eine Besserung des Pruritus (Vuoristo et al. 1995). Eine Wirkung auf das Entstehen oder eine Besserung von Fatigue oder Osteoporose konnte nicht bestätigt werden (Lindor et al. 1995). Auch vorhandene assoziierte Autoimmunerkrankungen erfahren unter dieser Therapie keine Verbesserung (Zukowski et al. 1998).

Prognose & Responsekriterien. In einer 2003 publizierten Studie zeigte sich durch die Behandlung mit UDCA eine fünffach geringere Progressionsrate im Vergleich zu der unbehandelten Kontrollgruppe. Das Ansprechen auf diese Medikation ist daher auch ein guter Prädiktor für das Langzeit-Outcome (Poupon et al. 2003). Wird die Therapie zu einem Zeitpunkt begonnen, zu dem die histologischen Veränderungen nur geringgradig ausgeprägt sind (Fibrosegrad I-II), kann zudem effektiv ein Fortschreiten der Fibrose hinausgezögert werden.

Um die Wirkung und das Ansprechen auf die Medikation mit UDCA zu beurteilen, wurden verschiedene Kriterien aufgestellt. Diese sind in Tabelle 2.5 aufgelistet. Die Ehime-Kriterien betrachten ein Follow-Up (FU) von sechs Monaten, Barcelona-, Rotterdam-, Paris I- und II-Kriterien von einem Jahr und die Toronto-Kriterien von zwei Jahren. Hierbei ist zu beachten, dass in der Originalpublikation der Paris I-Kriterien eine Bilirubin-Konzentration angegeben ist, welche unterhalb des oberen Normalwertes liegt. In den gängigen Publikationen wird stattdessen ein normalisierter Bilirubinwert als Endpunkt gewertet.

Je nach Ansprechen auf die Therapie mit UDCA werden Patienten als „Responder“ beziehungsweise „Nonresponder“ bezeichnet. Manche Autoren benutzen zudem den Begriff der „inkompletten Response“ für Patienten, die eine Verbesserung der Leberwerte, jedoch nicht die vorgegebenen Response-Ziele erreichen. Das Verhältnis von Respondern zu Nonrespondern ist abhängig von den jeweils genutzten Kriterien, wobei Paris II mit 50% und Rotterdam mit 90% Respondern das Minimum, respektive Maximum, darstellen. Zudem gibt es einen Unterschied zwischen früheren und späteren Stadien. Bei fortgeschrittener Leberfibrose beziehungsweise Zirrhose (entsprechend Fibrosegrad III-IV) liegt das Ansprechen je nach Kriterium zwischen 30% (Paris II) und 70% (Rotterdam) (Corpechot et al. 2011). Die Ursache für ein fehlendes Ansprechen konnte bisher nicht identifiziert werden. Neben Dosierungs- und Compliance-Problemen werden unter

Tabelle 2.5: Prognosekriterien

Kriterium		Erfordernisse
Barcelona	(Parés et al. 2006)	ALP normal oder Reduktion um >40%
Ehime	(Azemoto et al. 2009)	GGT normal oder Reduktion um >70%
Paris I	(Corpechot et al. 2008)	ALP $\leq 3 \times \text{ULN}$, AST $\leq 2 \times \text{ULN}$, Bilirubin $\leq 17 \mu\text{mol/l}$
Paris II	(Corpechot et al. 2011)	ALP $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, AST $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, Bilirubin normal
Rotterdam	(Kuiper et al. 2009)	Bilirubin und/oder Albumin normal
Toronto	(Kumagi et al. 2010)	ALP $< 1,76 \times \text{ULN}$

ALP, alkalische Phosphatase; AST, Aspartat-Aminotransferase;
GGT, γ -Glutamyl-Transferase; ULN, oberer Normwert

anderem ein Overlap-Syndrom, Zöliakie oder das Vorliegen anderer Begleiterkrankungen als möglicher Grund angenommen (Al-Harthy und Kumagi 2012).

Ein kritisch diskutierter Punkt der Response-Abschätzung ist der Zeitraum, in dem diese erfolgt. Derzeit versucht man nach einem Jahr (entsprechend den Toronto-Kriterien nach zwei Jahren) einen Effekt von UDCA vorherzusagen. Papastergiou et al. kamen in ihrer 2013 veröffentlichten Studie zu dem Schluss, dass eine Erfüllung der Responsekriterien nach einem Jahr eher die Schwere der Erkrankung beschreibt als das tatsächliche Ansprechen auf die Medikation (Papastergiou et al. 2013). Insbesondere der Einfluss auf histologische Veränderungen wird erst nach bis zu vier Jahren apparent (Corpechot et al. 2000).

Als Risikofaktoren für eine Progredienz oder Dekompensation der PBC gelten eine inkomplette UDCA-Response, fortgeschrittene histologische Veränderungen, das Vorhandensein von ACA und eine Elevation der Alanin-Aminotransferase (ALT) (Shi et al. 2013). Auch Anti-Gp210-Antikörper können mit einer schlechten Prognose in Verbindung gebracht werden (Nakamura et al. 2007).

Ein Einfluss von AMA auf die Prognose konnte nicht beobachtet werden, AMA-negative Patienten sprechen zudem in gleichem Maße auf UDCA an wie AMA-positive (Van Norstrand et al. 1997).

Weitere Medikamente. Zur Therapie der PBC wurden bereits die verschiedensten Medikamente in Betracht gezogen, außer UDCA konnte jedoch keines die Prognose ver-

bessern. Auch in Verbindung mit UDCA gibt es keine signifikanten Verbesserungen im Vergleich mit der derzeitigen Standardtherapie. Eingesetzt wurden unter anderem Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclosporin, Methotrexat, D-Penicillamin, Colchizin, Mycophenolat-Mofetil und Silymarin (Al-Harthi und Kumagi 2012, Kumagi und Heathcote 2008).

Als neue Therapieoption wird derzeit die Ergänzung von UDCA mit Fibraten (Bezafibrat, Fenofibrat) untersucht. Obwohl bereits 2000 erstmals über den Einsatz von Fibraten im Rahmen der PBC-Therapie berichtet wurde (Nakai et al. 2000), kam es erst 2011 zu einer gezielten Untersuchung des Effekts von Fenofibrat unter standardisierten Bedingungen und mit einer ausreichenden Dosis (Levy et al. 2011). Es konnte zudem eine Reduktion von Cholesterol- und Triglyzeridspiegeln wie auch des Pruritus beobachtet werden (Lens et al. 2014). Auch die Zugabe von Budesonid zeigt eine bessere biochemische und histologische Response, kann aber zu einer Verschlechterung der Knochenstruktur beziehungsweise einer vorbestehenden Osteopenie führen (Angulo et al. 2000). Weiterhin wird der Effekt von Farnesoid-X-Rezeptor (FXR)-Agonisten untersucht, welche in ersten klinischen Studien als Kombinationstherapie mit UDCA zu einer stärkeren Reduktion der Cholestaseparameter führen als UDCA allein (Mason et al. 2010). α -Ethylchenodeoxycholsäure, auch Obeticholsäure (OCA) genannt, ist einer dieser neuen FXR-Agonisten und konnte bei 69% der Nonresponder zu einer mindestens 20%-igen Reduktion der ALP führen (Hirschfield et al. 2015). Diese neuen Therapiemöglichkeiten sind insbesondere für UDCA-Nonresponder von Bedeutung, für die die Prognose am schlechtesten ist.

Symptomkontrolle. Zur Linderung von Fatigue wurde Modafinil erwogen; in ersten Studien zeigte sich eine gute Wirkung mit einem Ansprechen von 73% (Gan et al. 2009). Weiterhin wurde eine Linderung der Schwäche durch Trainingstherapie beobachtet (Hollingsworth et al. 2010). Im Vordergrund steht jedoch der Ausschluss beziehungsweise die Therapie bestehender Grunderkrankungen wie zum Beispiel einer Hypothyreose.

Entsprechend dem Stufenschema der EASL (siehe Abbildung 2.1) gilt zur Behandlung des Pruritus Colestyramin als Mittel der ersten Wahl, alternativ nutzt man auch Rifampicin, Naltrexon und Sertralin (European Association for the Study of the Liver 2009, Kumagi und Heathcote 2008). Zudem konnte durch die Therapie mit Fibraten ein Pruritus effektiv behandelt werden (Lens et al. 2014). Wie bereits erwähnt, verspricht auch UDCA ein gewisses Maß an Linderung.

Zur Behandlung einer Osteoporose kann nach Abwägen von Risikofaktoren wie Rau-

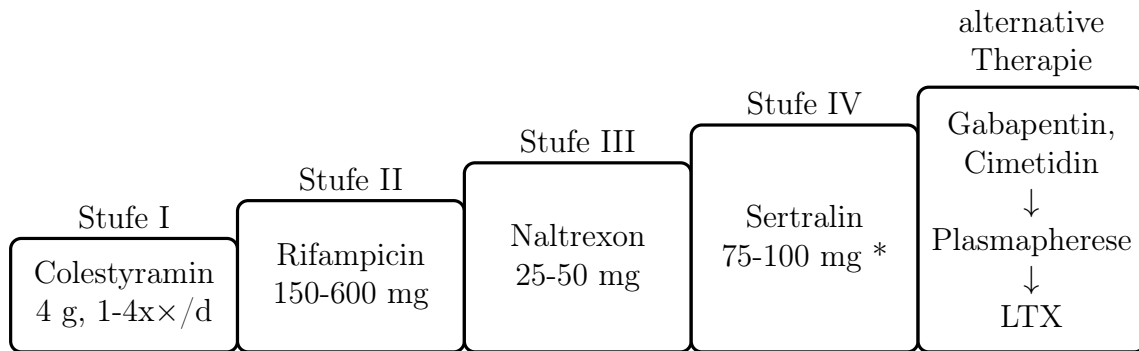


Abbildung 2.1: Behandlung des Pruritus nach EASL-Guidelines

* Dosis von Sertralin entsprechend Mayo et al. (Mayo et al. 2007)

chen, Alter, weiblichem Geschlecht und positiver Familienanamnese sowie Messung der Knochendichte mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) eine Therapie mit Calcium (1000-1200 mg/d) und Vitamin D (400-800 IU/d) in Betracht gezogen werden, sie gilt jedoch als nicht evidenzbasiert (European Association for the Study of the Liver 2009, Vleggaar et al. 1999). Alendronat oder andere Bisphosphonate können bei einem T-Score kleiner -1,5 eingesetzt werden, die gesicherte Indikation zur Therapie besteht entsprechend den europäischen Leitlinien jedoch erst bei einem T-Score kleiner -2,5 oder einer pathologischen Fraktur (European Association for the Study of the Liver 2009).

Stellenwert der Histologie in der Therapie. Abgesehen von der Bedeutung bei der Stellung der Diagnose im Falle von AMA-Negativität oder einer frühen PBC mit normalen Leberwerten besitzt die Leberbiopsie auch im Bereich der Prognosebeurteilung eine wichtige Rolle. Das Ausmaß der Fibrose wird als guter Surrogatmarker für ein Therapieansprechen gewertet und gibt Auskunft über die Progredienz der Erkrankung (Poupon et al. 2003, Corpechot et al. 2000). Wegen des geringeren Effektes von UDCA bei fortgeschrittenen Leberveränderungen liefert die Biopsie zudem einen Hinweis auf die Ursache einer fehlenden Response (Poupon et al. 2003).

Ungeachtet ihrer Bedeutung kann man derzeit einen Rückgang der Häufigkeit der Leberbiopsien feststellen, da sie auf Grund ihrer Invasivität für die Verlaufskontrolle weniger praktikabel sind. Dennoch mangelt es an validierten Möglichkeiten zur Beurteilung von Leberveränderungen.

Auf der Suche nach nicht-invasiven Methoden gibt es Bestrebungen, den Fibrosegrad der Leber mittels Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)-Bildgebung und transientser Elastographie einzuschätzen. Diese sind Verfahren zur Messung der Organdichte mittels

Schallreflexion in der Sonographie und werden auch als Elastographie-Messung bezeichnet. Erste Studien weisen darauf hin, dass man den Fibrosegrad der Leber, auch bei PBC-Patienten, mit diesen Verfahren hinreichend gut beurteilen kann; so besitzt der Cutoff für eine fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosegrad ≥ 3) Zhang et al. zufolge eine Area under Receiver Operating Characteristic curve (AUROC) von 0,93 (Corpechot et al. 2006, Righi et al. 2012, Zhang et al. 2014). Aussagen über die histologische Klassifikation von Leberveränderungen können derzeit nicht getroffen werden, auch die Relevanz der Elastographie bezüglich des Outcomes ist noch nicht geklärt.

Als alternatives Verfahren kam in den letzten Jahren die Magnetresonanztomographie (MRT)-gestützte Dichtemessung des Gewebes auf, die so genannte Magnet-Resonanz-Elastographie (MRE). Diese stellt eine genaue, nicht-invasive Methode zur Messung des Fibrosegrades dar, sie ist jedoch auch mit einem höheren Zeit- und Kostenaufwand verbunden (Godfrey et al. 2012, Huwart et al. 2008). Auch hier sind derzeit noch keine genaueren Aussagen über die Art der Parenchymveränderungen möglich. Somit bleibt die Biopsie der derzeit einzige Weg der exakten Stadieneinteilung.

Lebertransplantation & PBC-Rekurrenz. Die Lebertransplantation (LTX) gilt als Ultima Ratio in der Therapie der PBC. Hier besitzt sie mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 85% eine der besten Prognosen bei allen Lebererkrankungen. Zuvor nachweisbare Autoantikörper können bestehen bleiben oder wieder auftreten, geben aber keinen Aufschluss über ein Vorhandensein von histologischen Veränderungen (Neuberger 2003).

Während das Überleben positiv beeinflusst wird, ist eine Verbesserung der Symptome nur für Pruritus zu erwarten. Eine 2013 durchgeführte Studie berichtete, dass nach einer Transplantation ein gleiches Maß an Fatigue und kognitiven Einschränkungen wie bei bezüglich Alter und Geschlecht gleichverteilten, nicht-transplantierten Patienten mit PBC zu erwarten ist. Die Ursache hierfür ist unklar, diskutiert werden eine Rolle der AMA-Persistenz, der extrahepatischen Schäden und der Nebenwirkungen von Immunsuppressiva (Pells et al. 2013).

Nach der Durchführung einer LTX kann sich nach drei bis sieben Jahren in etwa 20% der Fälle erneut eine PBC manifestieren, welche jedoch meist mit einer geringeren Progredienz verbunden ist (Neuberger 2003). Die Diagnose einer solchen Rekurrenz wird anhand histologischer Veränderungen im Sinne einer PBC und dem Fehlen sonstiger Gründe für einen Gallengangsschaden gestellt.

3 Ziele der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die Daten aus papierbasierten und elektronischen Krankenakten zusammengetragen werden, um weitere Aufschlüsse über den Verlauf der PBC und den Einfluss der Medikation mit UDCA zu gewinnen. Es gilt darzustellen, inwiefern sich die Frühform dieser Krankheit von einer manifesten PBC unterscheidet. Des weiteren soll die Rolle des APRI und sein Zusammenspiel mit den klassischen Response-Kriterien beurteilt werden.

Die einzelnen Hypothesen lauten:

- Patienten mit einer Frühform der PBC weisen ein besseres dekompressionsfreies-, LTX-freies Gesamtüberleben auf, als Patienten, welche die Diagnosekriterien einer manifesten PBC erfüllen.
- Die Bestimmung des biochemischen Ansprechens nach sechs Monaten ist klassischen Response-Kriterien nach zwölf Monaten UDCA-Therapie nicht unterlegen.
- Der APRI bei Diagnosestellung ist ein guter Surrogatmarker der Schwere und Aktivität der PBC und erlaubt die Prädiktion klinischer Endpunkte im Verlauf.
- Die Höhe des APRI ermöglicht eine Prognoseabschätzung bei der PBC unabhängig vom klinischen Ansprechen auf UDCA und bietet additiv zu den klassischen Response-Kriterien eine genauere Abschätzung des dekompressionsfreien, lebertransplantationsfreien Überlebens (DLÜ).

4 Patienten und Methoden

4.1 Patienten

Ausgewählt wurden Patienten, welche zwischen Januar 2005 und Oktober 2013 stationär und/oder ambulant im SAP, dem klinischen Datenbanksystem der Universität Jena, mit der Kennung K74.3 der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe (ICD-10) als primär biliäre Cholangitis verschlüsselt wurden. Die Daten der Patienten stammen aus den digitalen Krankenakten (Clinic WinData beziehungsweise Lauris) und dem Archiv des Universitätsklinikums Jena (UKJ). Von Seiten der Ethikkommission gab es keine Bedenken bezüglich der Auswertung der Patientendaten (Votum Nr. 3935-11/13).

4.2 Datenerfassung

Allgemeine Daten. Als Diagnosezeitpunkt wurde die erste Erwähnung einer gesicherten PBC in den Krankenakten, der erstmalige Nachweis von AMA oder die erste positive Leberbiopsie gewertet. War eine eindeutige Zuordnung eines Datums zu einer Untersuchung oder einem Krankenhausaufenthalt nicht möglich und nur eine Monatsangabe vorhanden, wurde der erste Tag des Monats angenommen. War nur eine Jahreszahl angegeben, wurde der 01.01. des jeweiligen Jahres verwendet.

Aus der Anamnese wurde neben Alter und Geschlecht der Raucherstatus sowie, sofern durchgeführt, Beginn und Ende der UDCA-Therapie erhoben. Die erhobenen Laborwerte sind in Tabelle 4.1 aufgelistet. Die Berechnung des APRI erfolgte entsprechend der Formel:
$$\text{APRI} = \frac{\text{AST als Vielfaches des oberen Normwertes}}{\text{Thrombozytenzahl (} 10^{-9}/\text{L)}} \times 100 \text{ (Wai et al. 2003)}.$$

Follow-Up. Die Patientengeschichte wurde bis zur Durchführung einer LTX, zum Tod oder dem Zeitpunkt der letzten Vorstellung im UKJ nachverfolgt. Es erfolgten regelmäßig Sonographie- und Laborkontrollen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Werte zum Diagnosezeitpunkt, sechs und zwölf Monate nach Beginn der UDCA-Therapie, zum

Tabelle 4.1: Erhobene Laborwerte

Routineparameter	Antikörper-ELISA	Antikörper-Blot
– ALT, AST	– AMA	– ACA
– Alkalische Phosphatase	(incl. M2, M4, M9)	– 3E-BPO-AG
– Bilirubin	– ANA	– PML
– Albumin	(incl. Muster)	– Ro (25kD)
– Thrombozyten	– SMA	
– INR	– Anti-Sp100-AK	
– Immunglobuline G und M		
– OH-Vitamin D		
– (OH) ₂ -Vitamin D		

3E-BPO, 3E-Untereinheit des M2-Antigens; ACA, anti-Centromer Antikörper; ALT, Alanin-Aminotransferase; AMA, antimitochondriale Antikörper; ANA, antinukleäre Antikörper; AST, Aspartat-Aminotransferase; INR, International Normalized Ratio; PML, Promyelozyten-Leukämie-Antigen; Ro, Ro/Sjögren Syndrom A-Autoantikörper; SMA, Antikörper gegen glatte Muskulatur;

Zeitpunkt der aktuellsten ARFI-Messung sowie zum Zeitpunkt des letzten FU erfasst. Zum 6- und 12-Monats-Follow-Up (12M-FU) wurden zudem die Prognosekriterien nach Barcelona, Paris I und II, Rotterdam und Toronto erfasst; die benötigten Parameter sind in Tabelle 4.2 zu finden.

Apparative Diagnostik. Das Vorliegen von Aszites und einer Splenomegalie wurde mittels dokumentierter Sonographie, Computertomographie (CT) und MRT diagnostiziert, Varizen und deren Blutung mittels dokumentierter Gastroskopie. Der Fibrosegrad sowie das Vorliegen einer Zirrhose oder eines HCC wurde über die Histologie eines Leberbiopates, die Zirrhose zusätzlich mittels vorliegender Sonographie eingeschätzt. Für die Bewertung des Fibrose- und des Entzündungsgrades wurden Biopsien genutzt, welche bis zu einem Jahr vor oder nach der Erstdiagnose beziehungsweise der letzten ARFI-Messung erfolgten. Als Dekompensationszeichen wurden das Vorliegen von Aszites oder Varizenblutungen gewertet; das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie wurde nicht konsistent dokumentiert.

Tabelle 4.2: Genutzte Prognosekriterien

Kriterium	Erfordernisse
Barcelona	ALP normal oder Reduktion um $>40\%$
Paris I	$ALP \leq 3 \times ULN$, $AST \leq 2 \times ULN$, Bilirubin normal
Paris II	ALP und $AST \leq 1,5 \times ULN$, Bilirubin normal
Rotterdam	Bilirubin und/oder Albumin normal
Toronto	$ALP < 1,76 \times ULN$

ALP,	alkalische	Phosphatase;	AST,	Aspartat-
Aminotransferase;	ULN,	oberer	Normwert	

4.3 Methoden

Programm. Zur Analyse der gewonnenen Daten wurde das Programm IBM SPSS v22[®] verwendet. Als LaTeX-Compiler wurde Texmaker genutzt, Grafiken wurden innerhalb der LaTeX-Umgebung mit Hilfe des tikz-Paketes erstellt.

Gruppen. Um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen wurden die Patienten entsprechend ihrer Laborparameter, ihres Antikörperstatus und den Ergebnissen der histologischen Untersuchung bei Diagnosestellung in drei Hauptgruppen eingeteilt, hierbei wurden die Diagnosekriterien von EASL und AASLD verwendet (siehe Tabelle 2.3).

Patienten, welche mindestens zwei Kriterien erfüllten und bei denen somit die Diagnose einer PBC gesichert war, bilden die erste Gruppe. Sie werden im folgenden als PBC-Kohorte bezeichnet. Sprach nur ein positiver Antikörpernachweis oder nur die histologische Untersuchung einer Leberbiopsie für das Vorliegen einer PBC, wurden die Patienten in die Gruppe der wahrscheinlichen PBC eingeteilt („probable PBC“, im folgenden PROB-Kohorte). Diese gliedert sich in die Subgruppen der PBC-Frühform ohne fortgeschrittene Leberparenchymveränderung und ohne ALP-Erhöhung auf der einen Seite („pre PBC“ / PRE-Kohorte) und in die Subgruppe des Spätstadiums mit Rückgang des Entzündungsprozesses bei fortgeschrittenem Leberumbau auf der anderen („late PBC“ / LATE-Kohorte). Die übrigen Patienten, bei denen eine Zuteilung in eine der beiden genannten Hauptkohorten auf Grund fehlender, nicht erhobener oder nicht-pathologischer Werte nicht möglich war, wurden der NOT-Kohorte (keine PBC) zugewiesen.

Gruppenvergleich. Der Vergleich der Baselinecharakteristika und der Endpunkte erfolgte zum einen zwischen den Gruppen PBC und PROB und zum anderen zwischen allen drei Hauptgruppen PBC, PROB und NOT. Für dichotome Variablen wurde der Fisher's-Exakt-Test genutzt, für kontinuierliche Variablen der Kruskal-Wallis- oder der Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau lag bei einem p-Wert kleiner 0,05. Werte größer/gleich 0,001 wurden auf drei Stellen gerundet, Werte zwischen 0,001 und 0,000001 wurden auf sechs Stellen gerundet. Noch kleinere Ergebnisse wurden in Exponentialschreibweise notiert.

Korrelation von Laborwerten. Die Analyse auf Korrelation von Laborparametern erfolgte als zweiseitiger nicht-parametrischer Test, die Korrelationskoeffizienten wurden nach Spearman-Rho angegeben.

Prognosebestimmung. Als Endpunkt für die uni- und die multivariate Analyse galten die Dekompensation einer bestehenden Leberzirrhose, eine LTX und der Tod beziehungsweise nur eine LTX und der Tod. Als Dekompensation wurden hierbei das Auftreten von Aszites und das Vorkommen einer Varizenblutung gewertet, das Kriterium der hepatischen Enzephalopathie wurde auf Grund der schwierigen klinischen Einschätzbarkeit und der zu geringen Dokumentation nicht erfasst. Untersucht wurden die Gruppen PBC, PRE und LATE. Erreichte ein Patient keinen Endpunkt, so wurde der Fall zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung zensiert. Auch hier lag das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$. Die multivariate Analyse erfolgte mittels Backward Exclusion und einer Schrittgröße von $p = 0,05$. Die Hazard Ratio (HR) und p-Werte wurden analog zum Gruppenvergleich auf drei oder sechs Stellen gerundet beziehungsweise in Exponentialschreibweise notiert. Die HR bei nicht-kategorischen Variablen bezieht sich auf eine Erhöhung um 1,0 der jeweiligen Grundeinheit (siehe Einheitenverzeichnis).

Grafiken. Zur Beurteilung des 20-Jahres-Überlebens wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und Unterschiede zwischen den Gruppen mittels Log-Rang-Test ermittelt. Als Endpunkt für den Vergleich der PBC, der PRE und der LATE-Gruppe galt die Dekompensation einer Leberzirrhose, die Durchführung einer LTX und der Tod beziehungsweise nur eine LTX und der Tod. Für die Cutoff-Ermittlung des APRI wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve der Werte zum Diagnosezeitpunkt und zum 12M-FU erstellt, als Endpunkt wurde jeweils eine LTX oder der Tod gewertet. Zur Einschätzung der Kurve wurde der Youden-Index herangezogen; dieser ergibt sich aus der um eins reduzierten Summe von Sensitivität und Spezifität.

5 Ergebnisse

5.1 Erstellung der Patientenkohorten

Identifikation. Es konnten 375 Patienten identifiziert werden, welche im Zeitraum von Januar 2005 bis Oktober 2013 die ICD-10-Ziffer K74.3 erhielten. War in vorhandenen Dokumenten eine mögliche PBC ausgeschlossen, widerrufen oder eine solche Diagnose nicht vermerkt, wurden diese Patienten als falsch verschlüsselt gewertet und aus der Analyse ausgeschlossen.

Nach Exklusion von 59 Patienten blieben 316 Patienten, die im Vorstellungszeitraum mit der entsprechenden ICD-10-Kennung verschlüsselt wurden. Sie stellen die Grundkohorte der folgenden Arbeit dar. Die Erstdiagnosen lagen zwischen Januar 1975 und Oktober 2013. Die Verteilung von Alter und Geschlecht des Gesamtkollektivs ist in Tabelle 5.1 dargestellt.

Tabelle 5.1: Alter und Geschlecht der Grundkohorte

Geschlecht:	N	(%)	Alter: Median	(Min-Max)
gesamt	316	(100%)	54	(10-87)
weiblich	269	(85%)	53	(10-87)
männlich	47	(15%)	58	(15-79)

Einteilung in die Kohorten. Wie in Abschnitt 4.3 beschrieben, erfolgte je nach Anzahl und Art der erfüllten Kriterien die Einordnung in die Hauptgruppen der voll ausgeprägten PBC (PBC), der wahrscheinlichen PBC (PROB) oder der falschen Klassifizierung (NOT) und eine zusätzliche Unterteilung der PROB-Gruppe in die Subgruppen der Früh- (PRE) und der Spätform (LATE).

Das Ergebnis der Klassifizierung ist in Abbildung 5.1 dargestellt.

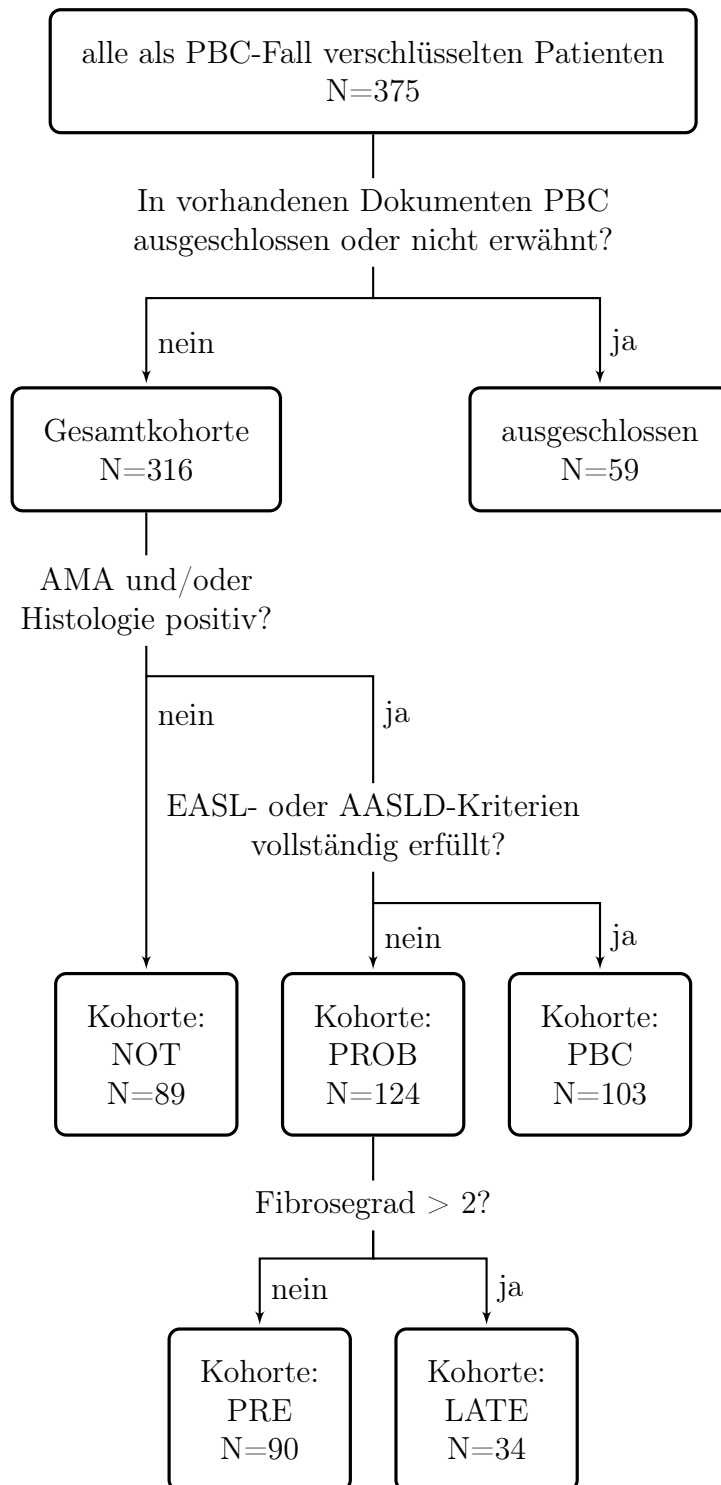


Abbildung 5.1: Einteilung in die Kohorten

Nach dem Zusammentragen der Laborwerte und Untersuchungsdaten blieben 316 Patienten übrig. Von diesen gehörten 103 in die PBC- und 124 in die PROB-Kohorte. Letztere bildete mit 90 Patienten die PRE- und mit 34 Patienten die LATE-Kohorte. 89 Patienten waren falsch klassifiziert oder es wurden bei ihnen keine Laborwerte erhoben und es erfolgte die Zuordnung in die NOT-Kohorte.

5.2 Baseline

Im Folgenden soll der Fokus auf dem Vergleich von Patienten mit einer manifesten und denen mit einer wahrscheinlichen PBC liegen. Tabelle 5.2 gibt einen Überblick über diese beiden Gruppen. Die Charakteristik der Subgruppen findet sich in Tabelle 5.3. Die übrigen Daten sind Tabelle 9.1 im Anhang zu entnehmen.

Allgemeine Charakteristika. In der PBC- wie auch in der PROB-Kohorte waren Frauen bedeutend häufiger vertreten als Männer (89% bzw. 87%); das mediane Alter betrug 54 beziehungsweise 53 Jahre. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich weder in der Geschlechtsverteilung ($p=0,683$) noch im Alter ($p=0,846$). Auch das Rauchverhalten war mit 9% aktiven Rauchern in der PBC- und 10% in der PROB-Gruppe vergleichbar ($p=0,219$).

Die Nebendiagnose einer Autoimmunhepatitis wurde mit einem Anteil von 15% in der Gruppe der PBC-Patienten numerisch etwa doppelt so häufig gestellt wie in der PROB-Gruppe mit 7%, zeigte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,191$).

Ursodesoxycholsäure wurde zur Therapie der PBC in beiden Kollektiven in über 90% der Fälle verabreicht, auch hier zeigte sich kein relevanter Unterschied (99% gegenüber 95%, $p=0,120$).

Antikörper. Antimitochondriale Antikörper waren in beiden Gruppen mit 93% gleich häufig vertreten, ein Unterschied zeigte sich jedoch bei den Subgruppen M4 und M9, welche mit 45% beziehungsweise 34% signifikant häufiger in der PBC-Kohorte vorkamen als in der PROB-Kohorte mit 30% und 10% ($p=0,033$ für AMA M4, $p=0,000014$ für M9).

Das Vorkommen von antinukleären Antikörpern war mit 56% respektive 49% ebenfalls vergleichbar ($p=0,346$), während sich bei der Analyse des ANA-Musters eine homogene Verteilung deutlich seltener in der Gruppe der PBC-Patienten zeigte als in der

PROB-Gruppe (13% gegenüber 30%, $p=0,039$). Anfärbbare Nucleoli und Chromosomen zeigten mit 2% zu 12%, respektive 26% zu 44% ein häufigeres Auftreten in der PROB-Kohorte, erreichten jedoch nicht das nötige Signifikanzniveau ($p=0,061$ beziehungsweise $p=0,073$).

Auch bezüglich der weiteren bestimmten Antikörper, insbesondere gegenüber Sp100 und Gp210, zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Laborparameter. Die alkalische Phosphatase war in der PBC-Gruppe definitionsbedingt signifikant höher als in der PROB-Gruppe. AST und ALT waren um über 20% ($p=0,048$ beziehungsweise $0,030$), ALP sogar um mehr als 150% erhöht ($p < 0,000001$).

IgM als PBC-typischer Marker war im Vergleich zu der PROB-Kohorte signifikant erhöht ($p=0,000031$); Immunglobulin G (IgG) zeigte keinen bedeutenden Anstieg.

Auch die Konzentrationen von Bilirubin, Albumin, Thrombozyten und die International Normalized Ratio (INR) als Gerinnungsmarker wiesen keine bedeutenden Unterschiede zwischen beiden Kohorten auf.

Die gemessenen Spiegel von 25-OH-Vitamin D, wie auch von 1,25-(OH)₂-Vitamin D, waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

Untersuchungen und Follow-Up. Die Häufigkeit einer bei Diagnosestellung bestehenden Leberzirrhose war mit etwa 45% in beiden Gruppen vergleichbar, auch eine Aufgliederung in die einzelnen Fibrosegrade bei der diagnostischen Leberbiopsie zeigte keine relevanten Unterschiede. Entwickelte sich erst im Verlauf der Erkrankung eine Leberzirrhose, geschah dies in beiden Kohorten im Schnitt innerhalb von fünf bis sechs Jahren.

Auch bei dem Anteil dekompenzierter Leberzirrhosen konnte keine unterschiedliche Verteilung festgestellt werden. Ein Lebertransplantation erhielten mit 8% zwar doppelt so viele Patienten der PROB-Gruppe, jedoch zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied.

Im Verlauf erreichten 32 Patienten (31%) der PBC-Kohorte einen Endpunkt. Dies war im numerischen Vergleich zu 28 Personen beziehungsweise 23% innerhalb der PROB-Kohorte nicht signifikant häufiger ($p=0,098$). Das tatsächliche Überleben nach Kaplan-Meier (siehe auch Abbildung 5.2) zeigte im 20-Jahres-DLÜ ebenfalls keine Signifikanz ($p=0,228$ im Log-Rang-Test), es konnte eine mittlere Überlebenszeit von $13,16 \pm 0,90$ Jahren für die PBC- und $15,05 \pm 0,61$ Jahren für die PROB-Gruppe beobachtet werden.

Gliedert man nun die PROB-Gruppe in die beiden Subgruppen in Abhängigkeit des

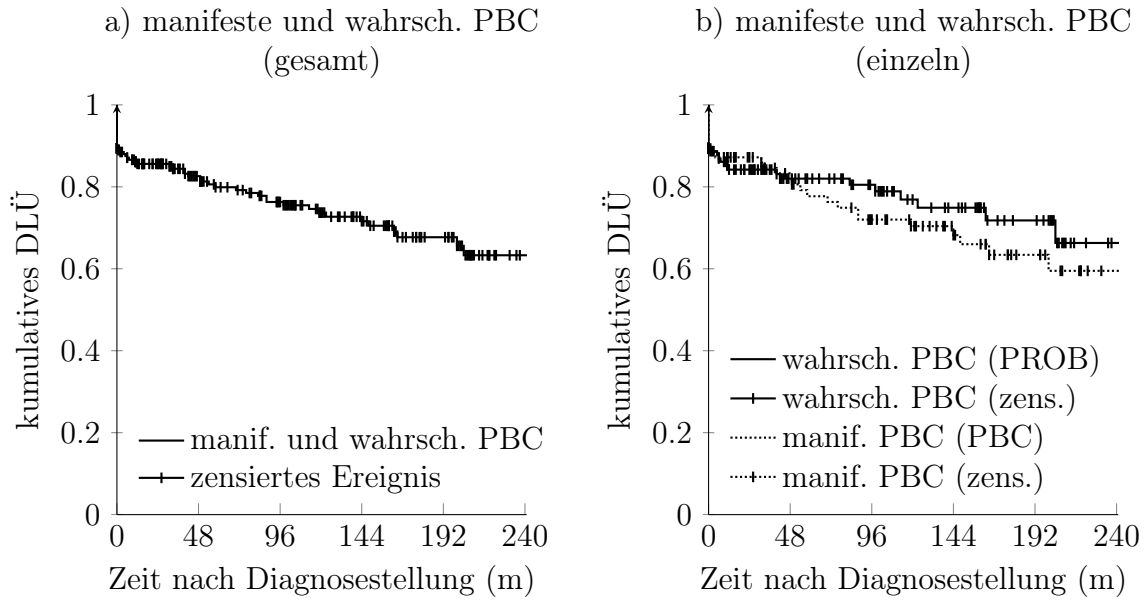


Abbildung 5.2: Kaplan-Meier-Kurve für das 20-Jahres-dekompensationsfreie, LTX-freie Überleben der PBC-Patienten sowie zum Vergleich der manifesten und der wahrscheinlichen PBC nach Diagnosestellung.

Stadiums der Lebererkrankung ergeben sich neun Endpunkte für die PRE- und 19 für die LATE-Gruppe. Im numerischen Vergleich zwischen den drei Gruppen (PBC vs. PRE vs. LATE) zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=4,313 \times 10^{-7}$). Auch bei der Betrachtung des tatsächlichen Überleben nach Kaplan-Meier (siehe auch Abbildung 5.3a) konnte im 20-Jahres-DLÜ eine Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,000196$ für PRE vs. PBC bzw. $p=0,000059$ für PBC vs. LATE im Log-Rang-Test). Die mittlere Überlebenszeit betrug $17,78 \pm 0,64$ Jahre in der PRE- und $6,79 \pm 1,61$ Jahren in der LATE-Gruppe.

Auch bei Betrachtung des 20-Jahres-transplantationsfreien Überlebens (TÜ) bleibt der signifikante Unterschied zwischen den drei Gruppen bestehen ($p=0,032$ für PRE vs. PBC und $p=0,000446$ für PBC vs. LATE; vgl. Abbildung 5.3b).

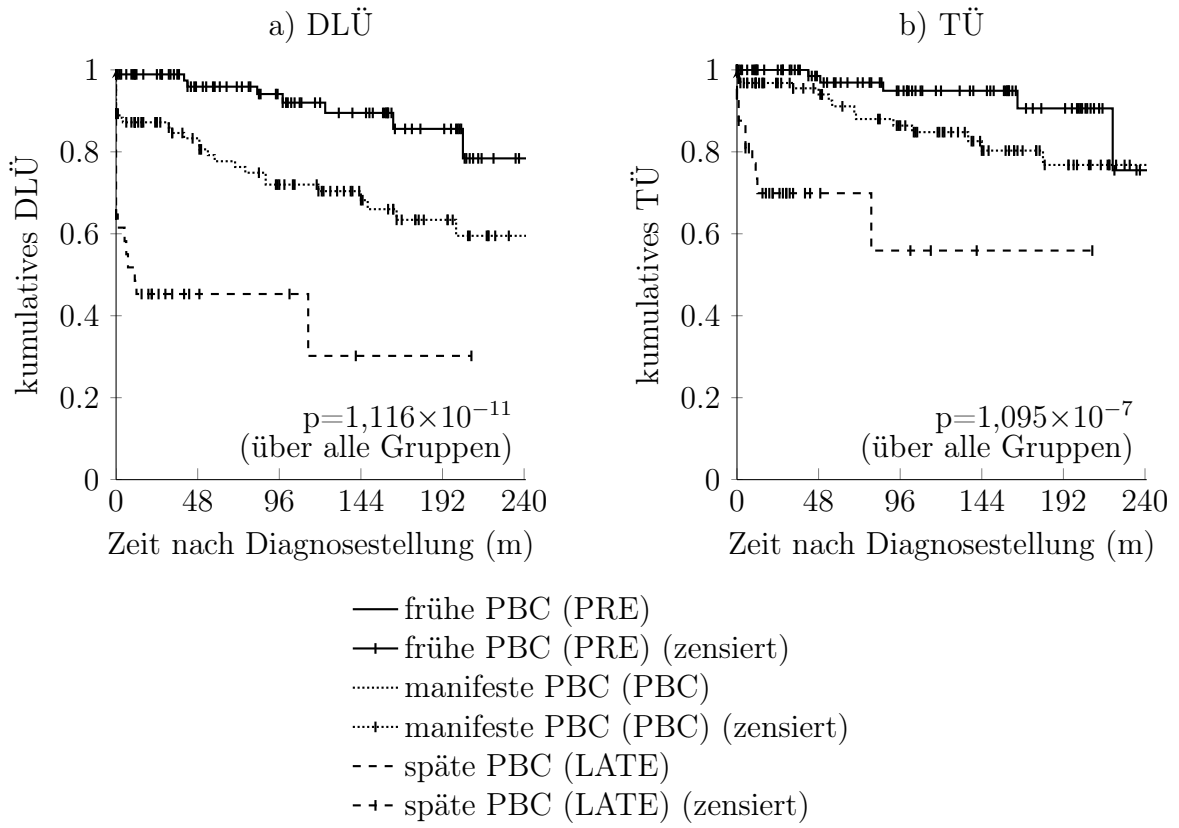


Abbildung 5.3: Kaplan-Meier-Kurve für das 20-Jahres-dekompensationsfreie, LTX-freie Überleben und 20-Jahres-transplantationsfreie Überleben der PBC-Patienten nach Diagnosestellung, aufgeteilt in frühe, manifeste und späte PBC.

Tabelle 5.2: wichtige Baselinecharakteristika und Endpunkte: Hauptgruppen

N = 227	PBC N = 103 X/N (%) bzw. Median (Bereich)	PROB N = 124 X/N (%) bzw. Median (Bereich)	p-Wert
allgemeines			
weibliches Geschlecht	92/103 (89%)	108/124 (87%)	0,683
Alter (DX, a)	54 (15-87)	53 (19-81)	0,846
AIH / Overlap	13/88 (15%)	4/58 (7%)	0,191
UDCA eingenommen	102/103 (99%)	103/109 (95%)	0,120
Laborwerte (DX)			
AMA pos.	96/103 (93%)	115/124 (93%)	1,000
ANA pos.	56/100 (56%)	60/123 (49%)	0,346
AST (μmol/l·s)	0,74 (0,1-12,6)	0,52 (0,1-17,2)	0,048
ALT (μmol/l·s)	0,82 (0,2-17,0)	0,67 (0,1-35,0)	0,030
ALP (μmol/l·s)	5,29 (0,8-37,3)	2,02 (0,6-2,9)	$1,596 \times 10^{-17}$
Bilirubin (μmol/l)	15 (5-394)	11 (6-181)	0,448
Albumin (g/l)	39 (20-54)	38 (26-48)	0,454
Thrombozyten (Gpt/l)	240 (2-496)	256 (114-325)	0,270
Follow Up			
Follow Up (m)	99 (0-414)	59,5 (0-317)	0,162
Tod im Verlauf	12/103 (12%)	5/124 (4%)	0,041
- Zeit bis zum Tod (m)	62,5 (1-324)	8,5 (1-86)	0,109
LTX im Verlauf	4/103 (4%)	10/124 (8%)	0,269
- Zeit bis zur LTX (m)	86,5 (48-180)	10 (0-221)	0,119
Zirrhose (im FU)	35/61 (57%)	31/58 (53%)	0,273
- Zeit bis zur Z. (m)	58 (1-197)	74 (1-296)	0,887
Dekompensation (im FU)	16/27 (59%)	12/25 (48%)	0,578
- Zeit bis zur Dek. (m)	67 (4-260)	90,5 (1-292)	0,908

a, Jahr(e); AIH, Autoimmunhepatitis; ALP, alkalische Phosphatase; ALT, Alanin-Aminotransferase; AMA, antimitochondriale Antikörper; ANA, antinukleäre Antikörper; AST, Aspartat-Aminotransferase; DX, bei Diagnosestellung; FU, Follow-Up; LTX, Lebertransplantation; m, Monat(e); UDCA, Ursodesoxycholsäure

Tabelle 5.3: wichtige Baselinecharakteristika und Endpunkte: Subgruppen

N = 227	PBC	PRE	LATE	p-Wert		
	N = 103	N = 90	N = 34	PBC	PBC	PRE
	X/N (%) od.	X/N (%) od.	X/N (%) od.	vs.	vs.	vs.
	Median (Bereich)	Median (Bereich)	Median (Bereich)	PRE	LATE	LATE
allgemeines						
weibliches Geschlecht	92/103 (89%)	79/90 (88%)	29/34 (85%)	0,822	0,544	0,766
Alter (DX, a)	54 (15-87)	51 (19-81)	58,5 (26-77)	0,130	0,015	0,001
AIH / Overlap	13/88 (15%)	2/38 (5%)	2/20 (10%)	0,229	0,733	0,602
UDCA eingenommen	102/103 (99%)	74/76 (97%)	29/33 (88%)	0,575	0,012	0,067
Laborwerte (DX)						
AMA pos.	96/103 (93%)	86/90 (96%)	29/34 (85%)	0,548	0,171	0,113
ANA pos.	56/100 (56%)	43/89 (48%)	17/34 (50%)	0,310	0,557	1,000
AST ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	0,74 (0,1-12,6)	0,49 (0,1-17,2)	0,73 (0,2-11,8)	0,003	0,665	0,018
ALT ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	0,82 (0,2-17,0)	0,68 (0,1-35,0)	0,56 (0,2-10,4)	0,078	0,096	0,660
ALP ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	5,29 (0,8-37,3)	1,92 (0,6-2,9)	2,13 (1,1-2,9)	5×10^{-14}	2×10^{-8}	0,259
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	15 (5-394)	11 (3-252)	25 (10-312)	0,004	0,007	0,000058
Albumin (g/l)	39 (20-54)	39 (25-52)	34 (13-53)	0,599	0,024	0,013
Thrombozyten (Gpt/l)	240 (2-496)	246 (21-491)	131 (50-422)	0,458	0,001	0,001

Tabelle 5.3: wichtige Baselinecharakteristika und Endpunkte: Subgruppen (Fortsetzung)

	PBC	PRE	LATE	PBC	PBC	PRE
	X/N (%) od.	X/N (%) od.	X/N (%) od.	vs.	vs.	vs.
	Median (Bereich)	Median (Bereich)	Median (Bereich)	PRE	LATE	LATE
Follow Up						
Follow Up (m)	99 (0-414)	98 (0-317)	6,5 (0-209)	0,213	0,000013	9×10^{-9}
Tod im Verlauf	12/103 (12%)	2/90 (2%)	3/34 (9%)	0,012	0,762	0,126
- Zeit bis zum Tod (m)	62,5 (1-324)	67,5 (49-86)	3 (1-12)	0,855	0,051	0,060
LTX im Verlauf	4/103 (4%)	3/90 (3%)	7/34 (21%)	1,000	0,005	0,004
- Zeit bis zur LTX (m)	86,5 (48-180)	165 (42-221)	5 (0-79)	0,724	0,023	0,030
Zirrhose (im FU)	35/61 (57%)	24/24 (100%)	3/34 (9%)	0,000147	0,000002	2×10^{-13}
- Zeit bis zur Z. (m)	58 (1-197)	75 (1-296)	10 (3-113)	0,627	0,244	0,396
Dekompensation (im FU)	16/27 (59%)	7/8 (88%)	5/17 (29%)	0,216	0,069	0,011
- Zeit bis zur Dek. (m)	67 (4-260)	123 (40-292)	7 (1-113)	0,116	0,032	0,019

a, Jahr(e); AIH, Autoimmunhepatitis; ALP, alkalische Phosphatase; ALT, Alanin-Aminotransferase; AMA, anti-mitochondriale Antikörper; ANA, antinukleäre Antikörper; AST, Aspartat-Aminotransferase; DX, bei Diagnosestellung FU, Follow-Up; LTX, Lebertransplantation; m, Monat(e); UDCA, Ursodesoxycholsäure

5.3 Prognose-Prädiktoren

Die Kohorte für die folgenden Analysen der Prädiktoren wurde aus den Patienten der PROB- und der PBC-Kohorte gebildet.

5.3.1 Prädiktoren zum Diagnosezeitpunkt

Univariate (UA) und multivariate Analyse (MA). Als Endpunkt galt jeweils die Dekompensation einer Leberzirrhose, eine LTX oder der Tod des Patienten, während der Fall bei dem Erreichen des letzten FU zensiert wurde. Es wurde der Verlauf von 227 Patienten beobachtet, bei 60 zeigte sich das Auftreten eines Endpunktes: 50 wiesen eine dekompensierte Leberzirrhose auf, fünf mussten transplantiert werden, und 17 Patienten verstarben. Insgesamt traten die Endpunkte im Median nach neun, im Mittelwert nach 59 Monaten auf (Min-Max: 0-324 Monate).

Mögliche Prädiktoren für das DLÜ in uni- und multivariater Analyse sind in Tabelle 9.2 dargestellt, eine kurze Zusammenfassung der multivariaten Analyse zeigt Tabelle 5.4.

UA: allgemeine Charakteristika. Ein erhöhtes Alter wie auch die Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht war jeweils mit einem erhöhten, die Einnahme von UDCA mit einem erniedrigten Risiko für eine Dekompensation, eine Transplantation oder den Tod verbunden (HR 1,060; $p=4,139 \times 10^{-7}$ bzw. HR 1,499; $p=0,017$ für Alter und Geschlecht, HR 0,191; $p=0,002$ für UDCA).

Während eine Unterscheidung zwischen der Zugehörigkeit zur PBC- oder PROB-Kohorte ohne Einfluss auf das DLÜ blieb, zeigte die Identifikation als Früh- beziehungsweise Spätform ein signifikant längeres beziehungsweise kürzeres DLÜ im Vergleich mit der PRE-Kohorte (HR 0,331; $p=0,004$ für PRE und HR 3,803; $p=0,000018$ für LATE).

Das Vorliegen eines Overlaps mit AIH wie auch der dokumentierte Raucherstatus hatten keinen signifikanten Einfluss.

UA: Antikörper. Lediglich positive ANA sowie das Vorliegen eines feingranulären Musters in der fluoreszenzmikroskopischen Betrachtung zeigten im Bereich der Antikörper einen Einfluss auf das DLÜ. Während ANA insgesamt für eine bessere Prognose sprachen (HR 0,566; $p=0,032$), war ein feingranuläres Muster mit einem erhöhten Risiko für Dekompensation, LTX oder Tod verbunden (HR 3,215; $p=0,008$).

Andere Antikörper, wie auch die anderen ANA-Muster und die Antigene, hatten diesbezüglich keine signifikante Bedeutung.

UA: Laborparameter bei Diagnosestellung. Bezüglich der Laborwerte fanden sich mehrere signifikante Einflüsse auf das DLÜ; so sprachen hohe Konzentrationen von Bilirubin (HR 1,007 pro 1- μ mol/l-Erhöhung; $p=0,000014$) und IgG (HR 1,073 pro 1-g/l-Erhöhung; $p=0,001$) sowie der INR (HR 1,648 pro Erhöhung um 1,0; $p=0,012$) für ein erhöhtes Risiko zu dekomensieren, zu sterben oder eine LTX zu benötigen, genauso wie niedrige Konzentrationen von Albumin (HR 0,861 pro 1-g/l-Erhöhung; $p=1,664 \times 10^{-10}$), Thrombozyten (HR 0,99 pro 1-Gpt/l-Erhöhung; $p=9,635 \times 10^{-7}$) und Dihydroxy-Vitamin D (HR 0,971 pro 1-pmol/l-Erhöhung; $p=0,015$).

Auch ein APRI über 0,54 sprach für ein solches erhöhtes Risiko für Dekompensation, Transplantation oder Tod (HR 8,414 pro Erhöhung um 1,0; $p=0,000015$). In Anlehnung an die Studie von Trivedi & Bruns et al. wurde wegen der dort analysierten, größeren Kohorte als Cutoff ein APRI von 0,54 benutzt (Trivedi et al. 2014a), die Bestimmung des Cutoff entsprechend den Daten des Jenaer Kollektivs findet sich in Abschnitt 5.4.

Erhöhte Konzentrationen der Transaminasen, von ALP oder IgM beziehungsweise erniedrigte Konzentrationen von Hydroxy-Vitamin D erlaubten keine Prädiktion des DLÜ.

UA: apparative Diagnostik. Die Ergebnisse technischer Untersuchungen waren bei Vorhandensein positiver Befunde allesamt mit einem schlechteren Outcome gekoppelt. Zeichen einer bestehenden Leberzirrhose in Histologie, CT oder Sonographie sowie eine bestehende Splenomegalie erhöhten das Risiko für die Dekompensation der Leberzirrhose, eine notwendige LTX oder den Tod stark (HR 5,567; $p=1,935 \times 10^{-8}$ bzw. HR 9,368; $p=3,416 \times 10^{-15}$). Auch ein Fibrosegrad von drei bis vier in der ersten Leberbiopsie (HR 10,757; $p=0,000015$) und die Existenz von Ösophagusvarizen hatten einen bedeutenden Einfluss auf die Prognose (HR 10,224; $p=2,045 \times 10^{-15}$).

Multivariate Analyse. Eingeschlossen wurden Alter und Geschlecht der Patienten, die Einnahme von UDCA, die Kohorte, das Vorhandensein von ANA sowie das Vorliegen eines APRI größer 0,54. Nach der multivariaten Analyse blieben das Alter bei Diagnosestellung und ein erhöhter APRI signifikant mit einer schlechteren Prognose verbunden (HR 1,048; $p=0,007$ für Alter, HR 5,786; $p=0,000489$ für APRI), die übrigen genannten Werte wurden wegen fehlenden signifikanten Einflüssen aus dem Modell entfernt.

Trotz Signifikanz in der univariaten Analyse wurden Laborwerte wie Bilirubin, Albumin und Thrombozyten sowie die Ergebnisse der technischen Untersuchungen wie die Fibrosegrade in der Leberbiopsie nicht eingeschlossen, da ein Zusammenhang dieser

Tabelle 5.4: Multivariate Analyse der Prädiktoren für das DLÜ zum Diagnosezeitpunkt

	HR	95% CI	p-Wert
Alter bei Diagnose	1,048	(1,013-1,084)	0,007
männliches Geschlecht	entfernt		n.s.
UDCA eingenommen	entfernt		n.s.
Kohorte: PBC	1,000	(Referenz)	—
- vs. PRE	0,187	(0,025-1,420)	0,105
- vs. LATE	1,510	(0,647-3,522)	0,340
ANA	entfernt		n.s.
APRI (DX) >0,54	5,786	(2,157-15,521)	0,000489

ANA, antinukleäre Antikörper; APRI, Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Ratio-Index; CI, Konfidenzintervall; DX, bei Diagnosestellung; HR, Hazard Ratio; UDCA, Ursodesoxycholsäure; n.s., nicht signifikant

Werte, insbesondere mit dem APRI, besteht. Die Korrelationskoeffizienten der jeweiligen Werte mit dem APRI sind in Tabelle 5.5 angegeben.

5.3.2 Prädiktoren zum 6-Monats-Follow-Up

Für die multivariaten Modelle des FU wurde die Einteilung in die Subkohorten nicht berücksichtigt, um ein „Overfitting“, zu große Analysen mit zu kleinen Gruppengrößen, zu vermeiden. Es wurde daher die Gesamtheit der behandelten PBC-Patienten (PBC und PROB) betrachtet.

Univariate (UA) und multivariate Analyse (MA). Hierbei wurde jeweils das dekompressionsfreie, LTX-freie Überleben von mit UDCA behandelten Patienten betrachtet. Bei 32 von insgesamt 183 Patienten, die sechs Monate nach UDCA-Beginn untersucht wurden, konnte ein Endpunkt im weiteren Verlauf festgestellt werden: bei 26 Patienten dekompenzierte die Leberzirrhose, zwei benötigten eine LTX und vier Patienten starben. Im Median trat der Endpunkt nach 85,5 Monaten ein, im Mittelwert nach 110 Monaten (Min-Max: 6-324 Monate).

Die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse bezüglich der Prädiktoren zum 6-Monats-Follow-Up (6M-FU) sind in Tabelle 9.3, die Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 5.5: Korrelation der Laborparameter und der Ergebnisse der apparativen Diagnostik mit dem APRI (zum Diagnosezeitpunkt)

Parameter	nichtparametrischer Korrelationskoeffizient	p-Wert
ALT	0.583	$1,061 \times 10^{-16}$
Bilirubin	0.484	$7,014 \times 10^{-11}$
Albumin	-0.589	$3,338 \times 10^{-15}$
Fibrosegrad	0.549	$7,825 \times 10^{-8}$
Leberzirrhose	0.315	0,000034
Varizen	0.344	0,000005
Splenomegalie	0.389	$2,160 \times 10^{-7}$

ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; APRI, Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Ratio-Index;

der multivariaten Analyse in Tabelle 5.6 dargestellt. Aus Gründen der Übersicht wurde in der letzteren auf die Angabe der Konfidenzintervalle verzichtet.

UA: Laborparameter zum 6M-FU. Einen relevanten Einfluss auf die Prognose hingegen hatten erhöhte Konzentrationen der AST (HR 2,399 pro 1- μ mol/l-s-Erhöhung; $p=0,018$), des Bilirubins (HR 1,014 pro 1- μ mol/l-Erhöhung; $p=0,004$) sowie der INR (HR 9,162 pro Erhöhung um 1,0; $p=0,000182$). Sie alle verringerten das DLÜ. Ein niedriger Albumin-Spiegel sowie eine verringerte Thrombozytenzahl waren ebenfalls mit einer schlechteren Prognose verbunden (HR 0,849 pro 1-g/l-Erhöhung; $p=0,000005$ bzw. HR 0,989 pro 1-Gpt/l-Erhöhung; $p=0,000001$). Auch ein APRI über 0,54 sprach für ein schlechteres Outcome (HR 7,314; $p=0,000012$).

Erhöhte Konzentrationen von ALT und ALP hatten ebenso wenig einen signifikanten Einfluss wie verringerte Konzentrationen des Vitamin D-Spiegels.

UA: Response-Kriterien. Im Bereich der Responsekriterien zeigte sich bei einem Therapieerfolg entsprechend den Paris I- und Paris II-Kriterien eine signifikante Reduktion des Risikos für Dekompensation, LTX oder Tod (HR 0,284; $p=0,003$ für Paris I; HR 0,344; $p=0,023$ für Paris II). Die Kriterien nach Barcelona, Rotterdam und Toronto hatten hierbei keinen signifikanten Einfluss auf das DLÜ.

Multivariate Analyse (MA). In das Modell der multivariaten Analyse wurde das Alter bei Therapiebeginn, das Geschlecht und der APRI zum 6M-FU eingeschlossen. Für ein kürzeres DLÜ sprach ein APRI über 0,54 (HR 6,503; $p=0,0001$), gefolgt vom männlichen Geschlecht (HR 4,084; $p=0,005$). Auch ein höheres Alter konnte mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht werden (HR 1,049; $p=0,011$).

Bei Hinzuziehen des Therapieansprechens nach den Paris I- und II-Kriterien veränderte sich der Einfluss des Alters nur geringfügig, während die Bedeutung des Geschlechts und APRI abnahm (HR 4,1 auf 3,8 für das Geschlecht bzw. 6,5 auf 5,5 für den APRI). Ein zusätzlicher Einfluss der Responsekriterien konnte nicht identifiziert werden ($p=0,418$ für Paris I und $p=0,366$ für Paris II).

Tabelle 5.6: multivariate Analyse der Prädiktoren für das DLÜ zum 6M-Zeitpunkt

	DLÜ HR	p-Wert	+ Paris I HR	p-Wert	+ Paris II HR	p-Wert
Alter bei UDCA-Beginn	1,049	0,011	1,047	0,015	1,050	0,010
männliches Geschlecht	4,084	0,005	3,834	0,008	3,808	0,009
Kohorte: PBC	1,000	—	1,000	—	1,000	—
- vs. PRE	entfernt	n.s.	entfernt	n.s.	entfernt	n.s.
- vs. LATE	entfernt	n.s.	entfernt	n.s.	entfernt	n.s.
APRI (6M) >0,54	6,503	0,0001	5,370	0,002	5,490	0,001
Response nach Paris I	n.e.	—	0,671	0,418	n.e.	—
Response nach Paris II	n.e.	—	n.e.	—	0,629	0,366

6M, zum 6-Monats-Follow-Up; APRI, Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Ratio-Index; DLÜ, dekompressionsfreies, lebertransplantationsfreies Überleben; HR, Hazard Ratio; LTX, Lebertransplantation; n.e., nicht eingeschlossen; UDCA, Ursodesoxycholsäure

Das Alter bei Diagnosestellung wurde in das Modell nicht eingeschlossen, da davon ausgegangen wurde, dass es bei Beginn der Therapie eine bessere Aussage über deren Erfolg erlaubt. Auch Laborwerte wie die AST und der Bilirubinspiegel wurden ausgeschlossen, da eine enge Korrelation mit dem APRI besteht.

5.3.3 Prädiktoren zum 12-Monats-Follow-Up

Univariate (UA) und multivariate Analyse (MA). Auch hier stellten jeweils die Dekompensation, eine LTX oder der Tod den Endpunkt dar und konnten bei 29 der 169 Patienten, die eine Vorstellung zwölf Monate nach Therapieeinleitung aufwiesen, beobachtet werden. Im Verlauf dekompenzierte die bestehende Zirrhose bei 23 Patienten, zwei erfuhren eine LTX und vier verstarben. Der jeweilige Endpunkt trat im Median nach 88 und im Mittel nach 120 Monaten ein (Min-Max: 12-324 Monate).

Die Ergebnisse der uni- wie auch der multivariaten Analyse der Prädiktoren zum Zeitpunkt des 12M-FU sind in Tabelle 9.4 dargestellt; eine Kurzfassung der Ergebnisse der multivariaten Analyse ist in Tabelle 5.7 zu finden. Wie oben wurde aus Gründen der Übersicht auf die Angabe der Konfidenzintervalle in der Zusammenfassung verzichtet.

UA: Laborparameter. Zusätzlich zu der AST, die bei höheren Konzentrationen erneut mit einer schlechteren Prognose verbunden war (HR 1,048 pro 1- μ mol/l-s-Erhöhung; $p=0,009$), kam die ALT als Risikofaktor hinzu (HR 1,087 pro 1- μ mol/l-s-Erhöhung; $p=0,012$). Der Spiegel des Bilirubins, wie auch der INR, hingen wie bereits bei Diagnosestellung und zum 6M-FU mit einem schlechteren Outcome zusammen (HR 1,017 pro 1- μ mol/l-Erhöhung; $p=0,011$ bzw. HR 81,83 pro Erhöhung um 1,0; $p=0,000013$). Eine erniedrigte Thrombozytenzahl und eine geringe Konzentration von Albumin im Blut waren ebenfalls signifikant mit einer Risikosteigerung verknüpft (HR 0,987 pro 1-Gpt/l-Erhöhung; $p=0,000012$ und HR 0,884 pro 1-g/l-Erhöhung; $p=0,000013$). Bei Anstieg des APRI über den Grenzwert von 0,54 zum Zeitpunkt des 12M-FU erhöhte sich ebenfalls die Gefährdung durch Dekompensation, Transplantation und Tod (HR 3,493; $p=0,005$).

Die Konzentrationen von ALP, genauso wie von Hydroxy- und Dihydroxy-Vitamin D führten zu keiner bedeutenden Risikosteigerung oder -reduktion bezüglich dem DLÜ.

UA: Response-Kriterien. Eine UDCA-Response entsprechend den Kriterien nach Paris I und II führte wie bei den Untersuchungen im Rahmen des 6M-FU zu einer signifikanten Verbesserung des Outcomes (HR 0,286; $p=0,004$ bzw. HR 0,247; $p=0,006$).

Eine Beurteilung des Therapieerfolges nach Barcelona-, Rotterdam- und Toronto-Kriterien war, wie zum Zeitpunkt des 6M-FU, nicht mit einer signifikanten Risikoreduktion verbunden.

Multivariate Analyse (MA). Um das Modell des 6M-FU fortsetzen zu können, wurden erneut das Alter bei Beginn der UDCA-Therapie, das Geschlecht sowie die Überschreitung des APRI-Grenzwertes eingeschlossen, jeweils initial ohne und anschließend mit Hinzuziehen der Responsekriterien Paris I und II. Als Endpunkt wurde weiterhin das dekompressionsfreie, LTX-freie Überleben betrachtet.

Analog zu dem Ergebnis des 6M-FU ergaben sich bei Hinzuziehen der Paris-Kriterien keine Veränderungen hinsichtlich der Bedeutung des Alters bei Therapiebeginn. Erneut ist der APRI zur Prädiktion des DLÜ geeignet. Auch bei der Analyse der Werte des 12M-FU sinken die Rolle des männlichen Geschlechts und des APRI als Risikofaktor (HR des Geschlechts von 4,8 auf 3,7 für Paris I und 4,4 für Paris II bzw. HR des APRI von 4,7 auf 4,2 und 3,5; vgl. Tabelle 5.7). Eine Rolle der Prognosekriterien nach Paris I und II ließ sich in der multivariaten Analyse nur für die Kriterien nach Paris II darstellen. Hier war deren Erfüllung mit einem deutlich besseren DLÜ verbunden (HR 0,341; $p=0,043$).

Tabelle 5.7: multivariate Analyse der Prädiktoren für das DLÜ zum 12M-Zeitpunkt

	DLÜ		+ Paris I		+ Paris II	
	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert
Alter bei UDCA-Beginn	1,085	0,000272	1,083	0,000374	1,085	0,000341
männliches Geschlecht	4,849	0,008	3,677	0,035	4,428	0,014
APRI (12M) >0,54	4,701	0,001	4,237	0,004	3,511	0,013
Paris I	n.e.	–	0,439	0,080	n.e.	–
Paris II	n.e.	–	n.e.	–	0,341	0,043

12M, zum 12-Monats-Follow-Up; APRI, Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Ratio-Index; DLÜ, dekompressionsfreies, lebertransplantationsfreies Überleben; HR, Hazard Ratio; LTX, Lebertransplantation; n.e., nicht eingeschlossen; UDCA, Ursodesoxycholsäure

Ausgeschlossen wurden das Alter bei Diagnosestellung wegen des Zusammenhanges mit dem Alter bei Therapiebeginn sowie die meisten Laborwerte auf Grund einer Verknüpfung mit dem APRI. Zum Erhalt des Modells und zur Vermeidung des „Overfittings“ wurde auch das parallele Vorliegen einer AIH nicht eingeschlossen.

5.4 APRI und Response-Kriterien nach Paris I und II

APRI-Cutoff. Wie bereits beschrieben, wurde bisher ein APRI-Cutoff von 0,54 nach Trivedi & Bruns et al. genutzt (Trivedi et al. 2014a); als Endpunkte wurden in der eben genannten Arbeit die Durchführung einer LTX oder der Tod gewertet. Betrachtet man die Jenaer Kohorte, so ergibt sich ein Wert von 0,5822 als idealer Cutoff für das T \ddot{U} und 0,5656 für das DL \ddot{U} . Für das T \ddot{U} beträgt das Maximum des Youden-Indexes 0,406 bei einer Sensitivität von 0,813 und einer Spezifität von 0,593 (Abbildung 5.4a). Mit Blick auf das DL \ddot{U} liegt das Maximum des Youden-Indexes 0,447 bei einer Sensitivität von 0,818 und einer Spezifität von 0,629 (Abbildung 5.4c).

Nutzt man den APRI zum Zeitpunkt des 12M-FU, so steigt der Cutoff sowohl im Hinblick auf das T \ddot{U} wie auch das DL \ddot{U} auf 0,6119 (Abbildung 5.4b, d).

Response und Überleben. Ein Vergleich des 20-Jahres-DL \ddot{U} nach Kaplan-Meier bei (Nicht-)Erfüllen der Paris-Kriterien und einem APRI größer oder kleiner/gleich 0,54 ist in Abbildung 5.5 dargestellt. Untersucht wurden Patienten aus der PBC- und der PROB-Kohorte. Das beste kumulative transplantationsfreie Überleben hatten die Patienten, welche sowohl das entsprechende Paris I/II-Kriterium erfüllten als auch gleichzeitig einen APRI unter 0,54 aufwiesen (—). Patienten, die keinen der beiden Faktoren erfüllten, zeigten das schlechteste Ergebnis (-+-).

Das DL \ddot{U} von Patienten, welche die Paris II-Kriterien zum 6- oder 12M-FU erreichen beziehungsweise nicht erreichen konnten, ist als Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 5.6 dargestellt. Im Log-Rank-Test zeigte sich nur zum 12M-FU ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,012$).

Tabelle 5.8 zeigt die Verteilung der Responder beziehungsweise Nonresponder der Paris I- und II-Kriterien zum 6- und 12M-FU. Eine Kaplan-Meier-Kurve für das DL \ddot{U} von Patienten entsprechend ihrer Response nach Paris II-Kriterien ist in Abbildung 5.7 zu finden.

Tabelle 5.8: Matrix für die Response entsprechend Paris I- und II-Kriterien zum 6- und 12-Monats-Follow-Up

	Paris I		Paris II	
	6M-Response	6M-Nonresp.	6M-Resp.	6M-Nonresp.
12M-Responder	53	11	45	9
12M-Nonresponder	9	31	4	31

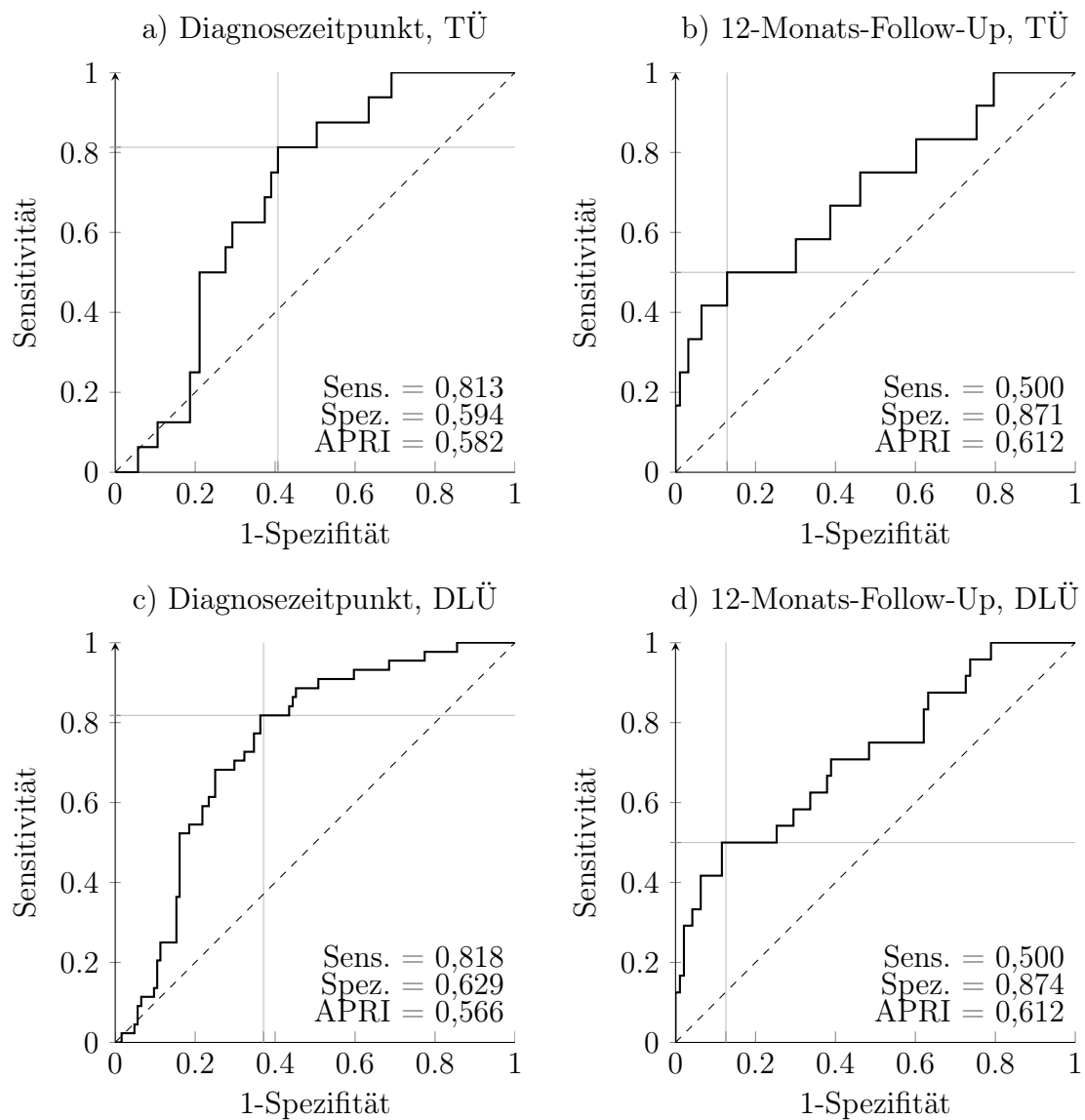


Abbildung 5.4: Aussagekraft des APRI zum Diagnosezeitpunkt und zum 12-Monats-Follow-Up für das transplantationsfreie Überleben und das dekompressionsfreie, transplantationsfreie Überleben. Eingezeichnet ist der optimale Cutoff.

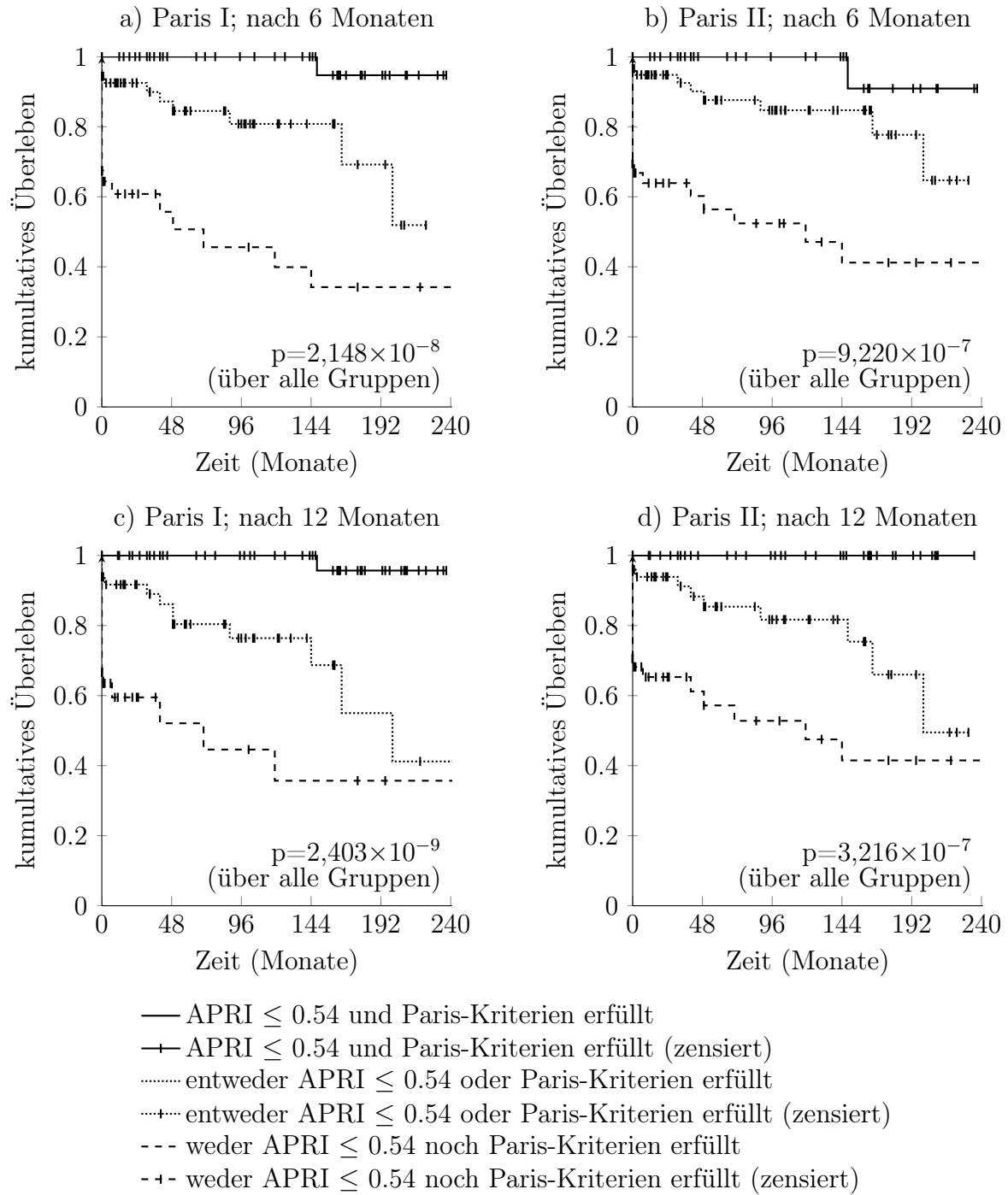


Abbildung 5.5: 20-Jahres-dekompensationsfreies, lebertransplantationsfreies Überleben nach Kaplan-Meier für ein APRI kleiner/gleich 0,54 und eine Response entsprechend den Kriterien nach Paris I und II

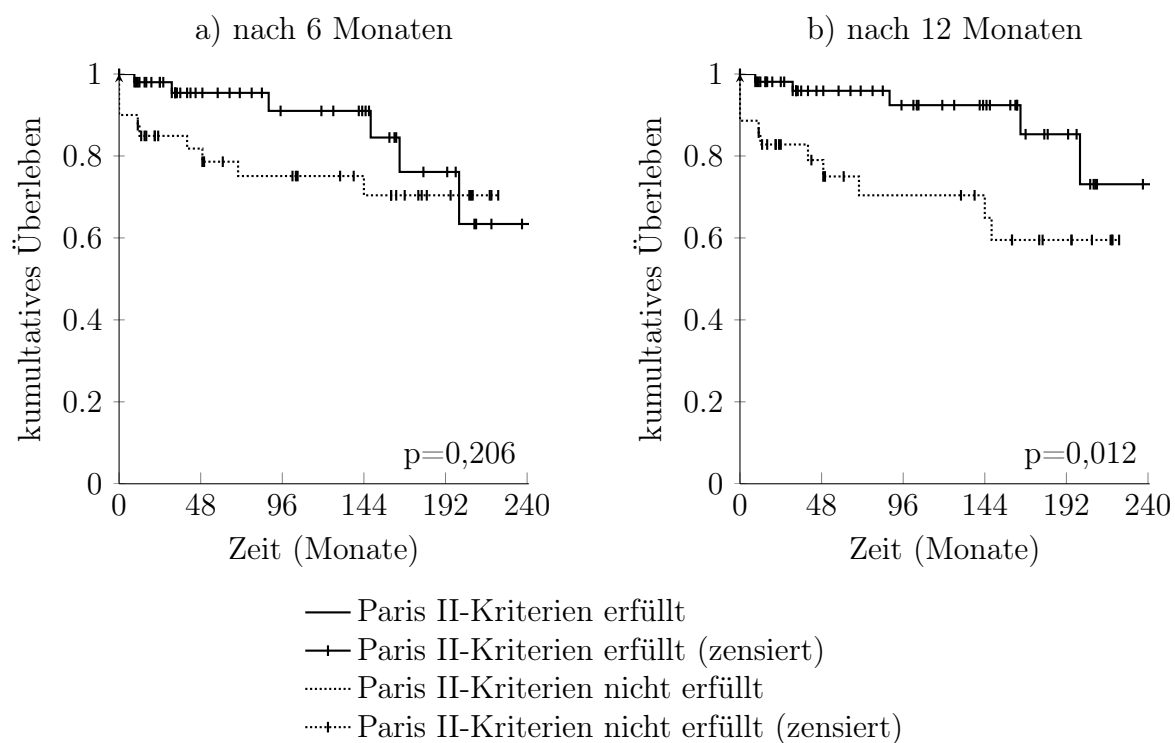


Abbildung 5.6: 20-Jahres-dekompensationsfreies, lebertransplantationsfreies Überleben nach Kaplan-Meier für eine Response entsprechend den Paris II-Kriterien nach sechs und zwölf Monaten

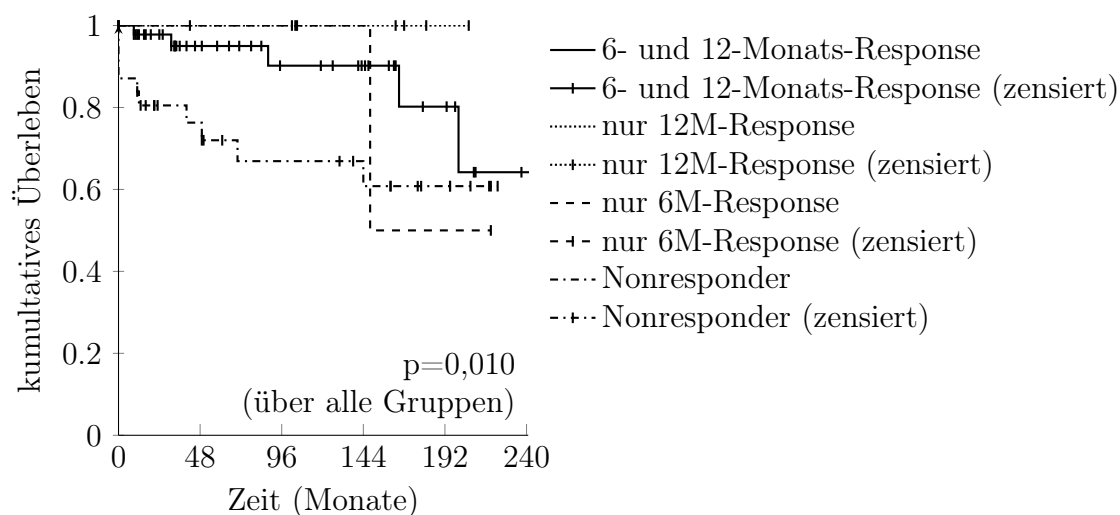


Abbildung 5.7: 20-Jahres-dekompensationsfreies, lebertransplantationsfreies Überleben nach Kaplan-Meier für den Zeitpunkt der Response entsprechend den Kriterien nach Paris II (6- und 12-Monats-Follow-Up)

5.5 APRI, ARFI und Leberfibrose/-zirrhose

Im Weiteren sollte die Aussagekraft des APRI bezüglich der Ergebnis einer Leberbiopsie beurteilt werden. Vergleicht man die Fibrosegrade der ersten Leberbiopsie innerhalb eines Jahres um den Diagnosezeitpunkt mit dem zugehörigen APRI, so zeigt sich dass man Grad 3 und 4 hauptsächlich bei einem $APRI > 0,54$ findet. Dies ist auch aus Abbildung 5.8a ersichtlich.

Abbildung 5.8b zeigt die Verteilung des APRI bei unterschiedlich hohen ARFI-Werten. Eingezeichnet sind der ARFI-Cutoff für Fibrosegrade $F < 2$ und $F = 4$ nach Zhang et al. sowie der APRI-Cutoff nach Trivedi & Bruns et al. (Trivedi et al. 2014a, Zhang et al. 2014). In der Analyse der Korrelation nach Spearman-Rho zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,435 ($p=0,000098$).

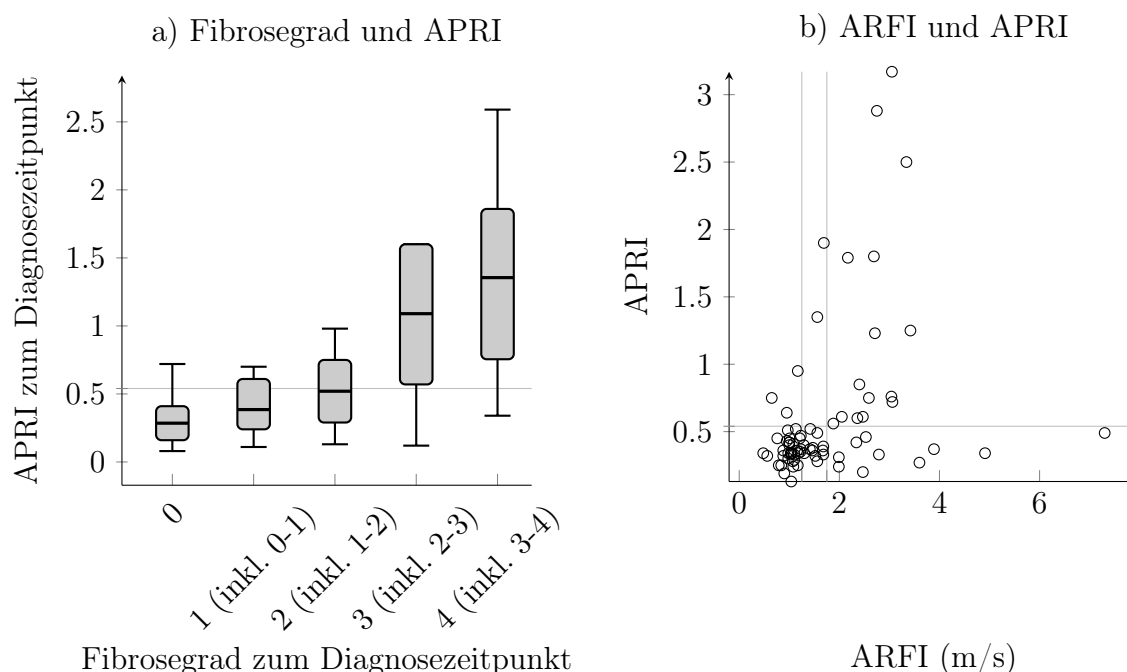


Abbildung 5.8: Vergleich der Fibrosegrade und der ARFI-Werte mit dem APRI.

a) Boxplot: Bereich des APRI-Wertes bei verschiedenen histologischen Fibrosegraden; die Hilfslinie liegt bei einem APRI von 0,54.

b) Dotplot: Häufigkeitsverteilung des APRI bei einzelnen ARFI-Werten; eingezeichnet sind Hilfslinien bei einem APRI von 0,54 sowie einem ARFI von 1,25 und 1,75 m/s

6 Diskussion

6.1 Überblick

Die Möglichkeit einer Prognoseeinschätzung ist, bei der PBC wie auch bei allen anderen Erkrankungen, sowohl für Patienten wie auch für Ärzte von großer Bedeutung. Die Identifizierung von Risikofaktoren spielt dabei genauso eine Rolle wie die Beurteilung der Wirkung der eingeleiteten Therapie.

Daher war es ein wichtiges Ziel dieser Arbeit, bekannte Responsekriterien zu evaluieren, neue Einflussfaktoren aufzudecken und deren Bedeutung festzustellen. Es konnte belegt werden, dass der Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Ratio-Index und das Ansprechen nach Paris II zum 12M-FU signifikante, voneinander unabhängige Prognosekriterien für den Krankheitsverlauf darstellen.

Vor Einleiten einer Therapie, gilt es jedoch zunächst die Diagnose zu stellen. Hier konnte gezeigt werden, dass Patienten mit alleinig positivem Antikörperstatus beziehungsweise alleinig positiver Histologie, jedoch ohne fortgeschrittene Parenchymveränderungen, ein signifikant besseres DLÜ zeigten als die, welche entsprechend den Kriterien nach EASL und AASLD an einer PBC erkrankt waren.

Mit dem Aufkommen und der Weiterentwicklung der nichtinvasiven Diagnostik sollte zudem die Aussagekraft von APRI und ARFI bezüglich des Fibrosegrades der Leberhistologie identifiziert werden. Hierbei spielt der APRI, auch über die Aussagen bezüglich des Fibrosegrades hinaus, eine bedeutende Rolle bei der Identifikation von Risikopatienten.

6.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studienpopulationen zu ermöglichen, soll im Folgenden das untersuchte Patientenkollektiv beschrieben werden.

6.2.1 Kohorten

Die als PROB und PBC bezeichneten Kohorten entsprechen dem Krankheitsverlauf einer primär biliären Cholangitis. Die Kohorte „PBC“ entspricht dem vollen Erkrankungsbild mit Erfüllung der Diagnosekriterien (siehe auch Tabelle 2.3), während „PROB“-Patienten ausschließlich positive AMA oder PBC-typische Histologiebefunde aufwiesen. Mittels der Unterteilung der PROB-Gruppe in die Subgruppen PRE und LATE sollte der Ursache für die unzureichende Erfüllung der Diagnosekriterien Rechnung getragen werden.

Die PRE-Kohorte stellt ein Kollektiv dar, bei dem auf Grund des Stadiums der Erkrankung noch keine ALP-Erhöhung und keine Parenchymveränderungen festgestellt werden können. Es ist jedoch noch unklar, ob dies nur eine Vorstufe oder eine mildere Verlaufsform zur PBC darstellt (Metcalf et al. 1996). Die LATE-Kohorte hingegen beschreibt Patienten mit einer „ausgebrannten“ PBC mit fortgeschrittener Leberfibrose oder -zirrhose, bei der ein erhöhter ALP-Spiegel nicht mehr nachgewiesen werden kann.

Die NOT-Kohorte stellt eine Sammlung von Patienten dar, die in dem Patientensystem des UKJ mit der ICD-10-Diagnose einer PBC (K74.3) versehen wurden, nicht jedoch die nötigen Kriterien einer typischen oder wahrscheinlichen PBC erfüllen konnten. Sie diene in dieser Arbeit als Vergleichsgruppe, entspricht jedoch in ihren Merkmalen weniger der Durchschnittsbevölkerung als eher einem Kollektiv mit (Leber-)Erkrankungen anderer Genese und der „Differentialdiagnose PBC“. Auf die Eigenschaften der Kohorten und deren Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung wird im Folgenden näher eingegangen.

6.2.2 Erstuntersuchung und Follow-Up

Allgemeine Charakteristika. Sieht man die Patienten mit einer wahrscheinlichen PBC (PROB-Gruppe) als eine natürliche Verlaufsform der PBC an, sind starke Ähnlichkeiten zwischen den Gruppen zu erwarten. Nach der Alters- und Geschlechtsverteilung handelt es sich um das typische, überwiegend weibliche Patientenkollektiv im mittleren Alter (M:W=1:10; 54 Jahre) und entspricht damit den Bild anderer Studienpopulationen (Moroni et al. 2012). Der Raucherstatus ist mit 28% in der PBC- und 39% in der PROB-Gruppe nicht wesentlich höher als in der Durchschnittsbevölkerung (Lampert et al. 2013), im Rahmen dieser Erhebung jedoch auf Grund mangelnder Dokumentation nur schwer zu beurteilen. Auch in der Literatur wird unter den Patienten mit einer PBC ein (Ex-)Raucheranteil von 26% beschrieben (Corpechot et al. 2012); es gibt jedoch auch Kohorten, in denen über 50% der Erkrankten eine positive Raucheranamnese aufwiesen (Zein et al. 2006).

In Bezug auf das parallele Vorliegen einer AIH beziehungsweise im Falle der PBC eines Overlaps ist mit 7% (PROB) bzw. 15% (PBC) das untersuchte Kollektiv mit anderen kongruent (Silveira 2013). Die Behandlung mit UDCA, welche als Goldstandard angesehen wird, erfolgte interessanterweise bei nahezu allen Patienten. Ziel ist eine möglichst frühe Medikation zur Verbesserung der Prognose. Dies bedingt jedoch, dass ein natürlicher Verlauf der Erkrankung nicht nachzuvollziehen und nur eine geringe Zahl an Endpunkten zu beobachten war (Al-Harthi und Kumagi 2012).

Antikörper. Die Diagnosekriterien und die Annahme eines gemeinsamen Krankheitsbildes zeigen sich zudem in einem vergleichbaren Antikörperstatus: So war ein positiver Test auf AMA bei 93% der Patienten zu beobachten, auf ANA bei etwa 50%. Dies deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer anderer Studien (Granito et al. 2012, Watt et al. 2004).

Bei der Betrachtung des Vorkommens der AMA-Subgruppen M4 und M9 zeigte sich in dieser Arbeit eine größere Häufigkeit bei Patienten mit einer vollständig ausgebildeten PBC. Da in einigen Studien AMA-M4 mit einem schwereren Krankheitsverlauf in Verbindung gebracht werden, ist diese Häufung gut nachvollziehbar (Berg und Klein 1986, Klein et al. 1997). Der Anteil alleinig M9-positiver Patienten sollte eher bei der Frühform der PBC vermehrt zu finden sein, wurde in dieser Arbeit jedoch nicht extra erfasst (Klein et al. 1997).

Die Rolle anderer Antikörper in Bezug auf Diagnosestellung und Prognoseeinschätzung wird häufig diskutiert. So soll das Vorkommen von Sp100 für eine PBC beweisend sein (Granito et al. 2012), während Gp210, ACA und 3E-BPO eine Bedeutung für den Krankheitsverlauf zugeschrieben wird (Nakamura et al. 2007, Stinton et al. 2011). Interessant ist, dass sich im Vergleich zur NOT-Kohorte keine signifikante Häufung eines positiven Sp100-Ergebnisses zeigte. Dies könnte eine Ursache für die falsche Klassifikation einiger Patienten darstellen. Die Bedeutung der Antikörper für die Prognose wird im Abschnitt 6.4.1 näher diskutiert.

Laborparameter. Bei Erstvorstellung zeigten sich zwischen Patienten mit einer manifesten und denen mit einer wahrscheinlichen PBC signifikant erhöhte Spiegel der Transaminasen und der ALP; die Konzentrationen von INR, Albumin und Bilirubin wie auch die Thrombozytenzahl waren hingegen unauffällig.

Die Bedeutung der ALP ergibt sich durch ihre Nutzung als Diagnosekriterium, während die Erhöhung der Transaminasen mit dem verstärkt stattfindenden Entzündungs-

prozess im Rahmen der ausgebrochenen PBC erklärt werden kann. Viele Patienten stellen sich einem Arzt vor, ehe es zu schwerwiegenden Organschäden und einem damit einhergehenden Funktionsverlust gekommen ist. Dies erklärt die Ähnlichkeit der Syntheseparameter (Al-Harthy und Kumagi 2012).

Ein höherer Spiegel des IgM bei Patienten mit dem Vollbild einer PBC kann als insgesamt häufigeres und ausgeprägteres Auftreten von Antikörpern interpretiert werden. Insbesondere bei AMA-negativen Patienten finden sich niedrigere Spiegel von IgM im Serum (Zhang et al. 2004). Diese Erhöhung ist bereits vorbeschrieben und kann im Rahmen des IgM/IgG-Indexes zur Abgrenzung der PBC von einer AIH genutzt werden (Moreira et al. 2010).

Technische Untersuchungen. Bei der Erstvorstellung und der Erstdiagnostik ergab sich in beiden Hauptkohorten ein vergleichbarer Fibrosegrad. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt darin, dass Patienten mit einzig auffälliger und als PBC-typisch klassifizierter Histologie der PROB-Kohorte zugeteilt wurden. In der Ergebnistabelle (siehe Tabelle 9.1) fällt eine Häufung des Fibrosegrades 4 auf. Hier könnte man annehmen, dass eine sichere Aussage erst bei einem fortgeschrittenen Stadium der Leberveränderungen getroffen werden kann. Hinzu kommt, dass sich der Mittelwert durch die Zusammenfassung der Früh- und der Spätform ergibt. Bei getrennter Betrachtung der Subgruppen zeigt sich der erwartete signifikante Unterschied mit geringer beziehungsweise vermehrt ausgeprägter Parenchymveränderung (Prince et al. 2004).

Patienten beider Kohorten wurden in der klinischen Routine regelmäßig ambulant einbestellt, um den Krankheitsverlauf einschätzen zu können. Dies erklärt den vergleichbaren Nachbeobachtungszeitraum. Auch die Entwicklung zu einer Leberzirrhose und die Notwendigkeit einer LTX ist ähnlich. Dies kann durch das Vorliegen des prinzipiell gleichen Krankheitsbildes und einem Übergang der Früh-PBC zum Vollbild der Erkrankung in ihrem Verlauf erklärt werden.

6.2.3 Patienten

Patientenauswahl. Die Identifikation der Erkrankten erfolgte über die ICD-10-Kodierung in den elektronischen Krankenakten des UKJ. Dies erwies sich als einfaches und durch computergestützte Suche schnelles Verfahren zur Patientenerfassung, ist jedoch auf Grund von Eingabefehlern, sowie aus differentialdiagnostischen Erwägungen fehleranfällig. Die anschließende Nachverfolgung der Krankheitsgeschichte ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose einschließlich der Beobachtung der Laborwerte sowie der Ergebnisse

invasiver und nicht-invasiver Diagnostik erlaubte die korrekte Klassifizierung und den Ausschluss von Fehldiagnosen.

„PBC“ als Differential- oder Fehldiagnose. Eine mögliche Ursache für die falsche Klassifizierung ist im Antikörperstatus zu suchen. Wie bereits erwähnt, werden auch Antikörper abseits von AMA als diagnostische Marker für die PBC genutzt. So sind zum Beispiel einige Autoren der Meinung, dass ein positiver Test auf Sp100 für eine PBC beweisend sein soll (Granito et al. 2012). Auch die Rolle von Gp210 wird in dieser Hinsicht untersucht (Milkiewicz et al. 2009). Weiterhin kann auch eine positive Familienanamnese zu der Suche nach krankheitsspezifischen Markern geführt haben. Eine familiäre Häufung ist vorbeschrieben und kann bei auffälligen Leberwerten zu erhöhter Vorsicht geführt haben (Bittencourt et al. 2004, Smyk et al. 2011, siehe auch Abschnitt 2.3).

Eine falsche Klassifikation kann auch im Rahmen der Diagnostik einer AIH zustande gekommen sein: So erfüllten bei der Auswertung der Daten 11% der falsch eingeteilten Patienten die Kriterien einer AIH. Insbesondere bei nur unspezifischen Leberveränderungen und einer biochemischen Cholestase ist die Abgrenzung zu einer AMA-negativen PBC nicht einfach (Kumagi und Heathcote 2008). Eine Krankheitshäufung unter Frauen im mittleren Alter ist bei der AIH genauso zu finden wie bei der PBC (Béland et al. 2009).

Auch eine falsche Kodierung ist nicht auszuschließen, da die Patienten nur mittels einer Suche nach der ICD-10-Ziffer aus dem Computersystem extrahiert wurden. Eine einmalige Nennung führte zu einer Aufnahme des Falles, auch wenn die Diagnose im Verlauf widerrufen wurde. Eine unvollständige Erhebung oder Dokumentation von Laborwerten und Ergebnissen apparativer Diagnostik konnte zudem die nachträgliche Klassifikation erschweren; auch wenn die Daten nicht ausreichten, erfolgte eine konsequente Einteilung in die NOT-Kohorte. Damit konnte die Qualität der beobachteten PBC-Gruppen erhalten werden.

Nachbeobachtung. Das Follow-Up der Patienten erfolgte initial viertel- und anschließend halbjährlich, bei konstant gutem Krankheitsverlauf konnte es auf bis zu ein Jahr ausgeweitet werden. Dies ermöglicht ein Nachvollziehen der Patientenhistorie. Als problematisch stellte sich hierbei die Anzahl der Endpunkte heraus, welche auf Grund der hohen Behandlungsrate mit UDCA und des Krankheitsverlaufes relativ niedrig war. Auch ein verfrühtes Ende des Follow-Up, zum Beispiel bei Wohnortswechsel durch den

Patienten oder auf Grund einer ambulanten Weiterbehandlung durch andere Ärzte und Kliniken führte, bedingt durch die monozentrische Erfassung, zu einem vorzeitigen Ende der Nachbeobachtung.

Nicht zuletzt ist auch der Status des UKJ als tertiäres (LTX-) Zentrum zu beachten, da sich hierdurch ein Patientenkollektiv ergibt, welches die Möglichkeiten der ambulanten Weiterbehandlung erschöpfen würde. Leichte Erkrankungsfälle kommen so unter Umständen nicht in die Spezialsprechstunde und werden stattdessen von niedergelassenen Kollegen behandelt und beobachtet (Referral-Bias).

6.3 Bewertung der Hypothesen

6.3.1 Patienten mit einer Frühform einer PBC weisen ein besseres dekompressionsfreies-, LTX-freies Gesamtüberleben auf, als Patienten, welche die Diagnosekriterien einer manifesten PBC erfüllen.

Ergebnis & Interpretation. Wie bereits in Abschnitt 6.2.2 erwähnt, zeigte das untersuchte Patientenkollektiv die charakteristischen Eigenschaften der PBC-Patienten. Es waren in erster Linie Frauen im mittleren Alter betroffen, welche zum größten Teil positiv auf AMA getestet werden konnten. Patienten mit einer Früh-PBC zeigten eine Aktivität der Erkrankung, ausgedrückt durch niedrigere Spiegel der Transaminasen und der ALP. Das bei der PBC numerisch mehr als doppelt so häufige Vorkommen eines Overlaps mit AIH stellte sich als nicht signifikanter Unterschied heraus. Auch das Auftreten von Dekompensation und die Notwendigkeit einer LTX unterschied sich zwischen den Gruppen nicht.

Im Bereich des Follow-Up zeigte sich ein numerisch besseres Gesamtüberleben der Patienten mit einer früh-PBC. Diese Differenz konnte durch die Betrachtung des DLÜ in der Kaplan-Meier-Kurve und durch den angeschlossenen Log-Rank-Test unterstützt werden (siehe auch Abb. 5.3a). Das 20-Jahres-TÜ zeigte ebenfalls eine bessere Prognose der früh-PBC im Vergleich zum Vollbild der Erkrankung (Abb. 5.3b).

Einordnung. Insgesamt ist das knapp 80%-ige Überleben nach 20 Jahren mit den Ergebnissen anderer Arbeiten vergleichbar (Floreani et al. 2011). Abhängig von der Response auf UDCA soll ein mit der Normalbevölkerung vergleichbares Überleben möglich sein (Al-Harthi und Kumagi 2012).

Auch wenn die Frühform mit einer langsameren Krankheitsprogredienz einhergehen soll (Metcalf et al. 1996), kommen andere Autoren zu dem Schluss, dass das Überleben von Patienten mit Früh- und Patienten mit voll ausgeprägter PBC nach einem ausreichend langen Beobachtungszeitraum nicht unterschiedlich ist (Prince et al. 2004).

Limitationen. Erschwert wird die Beurteilung des Verlaufes der Früh- und der ausgeprägten PBC durch die heutzutage seltener durchgeführte Leberbiopsie und den im Verlauf undulierenden Charakter der ALP. Dies kann dazu führen, dass Patienten fälschlicherweise in die Gruppe der Frühform eingeteilt werden. Zudem ist der Zeitpunkt der Transition zur ausgeprägten PBC häufig unklar. Auch das seltene Auftreten von Endpunkten führt zu einer Ungenauigkeit der Prognoseabschätzung und macht große Untersuchungspopulationen nötig.

6.3.2 Die Bestimmung des biochemischen Ansprechens nach sechs Monaten ist klassischen Response-Kriterien nach zwölf Monaten UDCATherapie nicht unterlegen.

Ergebnis & Interpretation. Mittels univariater Analyse konnte gezeigt werden, dass die Beurteilung des UDCA-Ansprechens mittels Paris I- und Paris II-Kriterien sowohl zum 6- wie auch zum 12M-FU einen Rückschluss auf das DLÜ erlaubt. Betrachtet man die Verteilung der Response-Raten zu den Follow-Up-Zeiten ist auffällig, dass bereits der Großteil der Patienten zum 6M-FU eine positive Reaktion zeigte (vgl. Abbildung 5.8). Etwa ein Viertel der Patienten welche nach sechs Monaten Nonresponder waren, wiesen nach einem weiteren halben Jahr ein Ansprechen auf. Im Vergleich dazu sind unter 10%, im Falle der Paris II-Kriterien unter 5%, der initialen Responder zum 12M-FU erneut mit erhöhten Serumspiegeln der untersuchten Parameter aufgefallen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein Ansprechen zum 6M-FU, insbesondere auf die Paris II-Kriterien, einen wichtigen Hinweis auf einen benignen Verlauf gibt. Die Response zu den FU-Zeitpunkten gleichzusetzen ist dennoch nicht vollständig möglich, da noch ein Viertel der initialen Nonresponder zu einem späteren Zeitpunkt ein Therapieansprechen zeigt.

Einordnung. Bezüglich der Response-Abschätzung nach einer sechsmonatigen Therapie wurden nur wenig Arbeiten veröffentlicht. Zhang et al. berichten von einer Ebenbürtigkeit des 6- und des 12M-FU (Zhang et al. 2013). Die Raten des Ansprechens auf

UDCA decken sich mit den hier vorliegenden Daten; entsprechend den Erstpublikationen der Kriterien gilt eine Response-Rate von 61% für Paris I und von 53 % Paris II (Corpechot et al. 2011, Corpechot et al. 2008, Papastergiou et al. 2013).

Unabhängig von diesen Faktoren wird derzeit auch der bisher übliche Beobachtungszeitraum, nachdem die Entscheidung der Response gefällt wird, in Zweifel gezogen. Die meisten Studien betrachten zu einer Urteilsfällung das Follow-Up ein Jahr nach Beginn der UDCA-Therapie, die Ehime-Kriterien nutzen bereits das 6M-FU. Einzig die Kriterien nach Toronto finden erst nach zwei Jahren Anwendung.

Limitationen. Insbesondere im Rahmen der zunehmend frühen Diagnosestellung wird nun diskutiert, ob ein Ein-Jahres-Follow-Up für die Responsebeurteilung ausreichend ist. Hier wird argumentiert, dass die biochemischen Kriterien eher die Schwere der Erkrankung bewerten als die wirkliche Response. So zeigen bis zu 66,7% der unbehandelten Patienten dennoch eine Response der Paris I-Kriterien (Papastergiou et al. 2013). Auf Grund der hohen Behandlungsrate der Jenaer Kohorte kann diesbezüglich keine Aussage getroffen werden. Es wurden nur sieben Patienten nicht mit UDCA behandelt, hiervon zeigte keiner eine Response entsprechend den Paris-Kriterien.

6.3.3 Der APRI bei Diagnosestellung ist ein guter Surrogatmarker der Schwere und Aktivität der PBC und erlaubt die Prädiktion klinischer Endpunkte im Verlauf.

Ergebnis & Interpretation. Im Rahmen der univariaten Analyse stellte sich der APRI als ein guter Prädiktor für das DLÜ dar. Der ideale Cutoff zur Beurteilung des DLÜ entsprechend der Jenaer Kohorte liegt bei einem Wert von 0,566 (vgl. Abbildung 5.4) und befindet sich damit im Bereich des Ergebnisses der Studie von Trivedi & Bruns et al. mit einer größeren Kohorte. Dort wurde ein $\text{APRI} \leq 0,54$ als prognostisch günstig betrachtet (Trivedi et al. 2014a).

Auf Grund seines dichotomen Charakters ist der APRI, genauso wie die anderen Response-Kriterien, im klinischen Setting gut anwendbar. Er erlaubt eine zuverlässige Einordnung der Aktivität der PBC.

Einordnung. Wie bereits erwähnt, konnte der APRI als Prognosemarker, wie auch der hierbei zu nutzende Cutoff, im Rahmen der Studie von Trivedi & Bruns et al. bereits erfolgreich eingesetzt werden (Trivedi et al. 2014a). Bei Erstbeschreibung des APRI im

Rahmen der Hepatitis C zeigte sich ein Wert $< 0,5$ als günstig, dieser sollte jedoch in erster Linie das Ausmaß der Parenchymveränderungen beschreiben (Wai et al. 2003).

6.3.4 Die Höhe des APRI ermöglicht eine Prognoseabschätzung bei der PBC unabhängig vom klinischen Ansprechen auf UDCA und bietet additiv zu den klassischen Response-Kriterien eine genauere Abschätzung des DLÜ.

Ergebnis & Interpretation. Von Interesse ist nun die Aussagekraft des APRI im Vergleich mit den Responsekriterien. Mittels multivariater Analyse konnte die Unabhängigkeit des APRI von den Kriterien nach Paris I und II gezeigt werden. Auf Grund geringer Fallzahlen wurden in den Kaplan-Meier-Kurven, wie in Abbildung 5.5 ersichtlich, bei der Überlebensanalyse die Gruppen „nur $\text{APRI} \leq 0,54$ “ und „nur Paris-Kriterium erfüllt“ zusammengefasst.

Das beste dekompressionsfreie, LTX-freie Überleben zeigte sich unter den Patienten, welche sowohl einen $\text{APRI} \leq 0,54$ hatten als auch die biochemischen Response-Kriterien erfüllten. Umgekehrt hatten die Patienten, welche einen hohen APRI und eine fehlende Response aufwiesen, das schlechteste Überleben der Kohorte. Durch die Erfüllung von nur einem Kriterium bildete sich eine mittlere Gruppe, welche sich signifikant von den anderen beiden unterschied und ein DLÜ aufwies, welches zwischen den beiden anderen lag.

Sowohl der APRI wie auch die klassischen Response-Kriterien sind im klinischen Alltag gut zu bestimmen und nutzen routinemäßig kontrollierte Werte. Die Verwendung beider Kriterien erlaubt eine bessere Einschätzung des DLÜ und die Identifikation von Risikopatienten.

Einordnung. Auch unter Verwendung einer größeren Kohorte zeigte sich der Zusatznutzen der Bestimmung des APRI im Vergleich zur alleinigen Nutzung der Kriterien nach Paris I und II (Trivedi et al. 2014a).

6.4 Weitere Ergebnisse

6.4.1 Zusätzliche Prädiktoren des DLÜ

In der Analyse der gewonnenen Daten zeigte sich sowohl zum Diagnosezeitpunkt wie auch bei allen Nachkontrollen ein signifikanter Einfluss von Alter und Geschlecht. Die bei Erstvorstellung erfassten Parameter wie Fibrosewert und Antikörperstatus oder das Vorhandensein einer Leberzirrhose, einer Splenomegalie oder von gastroösophagealen Varizen waren ebenfalls für den weiteren Krankheitsverlauf von Bedeutung. Im Rahmen der weiteren Verlaufsbeobachtung zeigte sich zudem die Bedeutung eines Overlaps mit der AIH.

Die Wahl der Endpunkte Dekompensation, LTX und Tod erlaubte eine gute Verlaufsbeurteilung auf Grund der höheren Anzahl der Ereignisse und gab gleichzeitig in einem gewissen Rahmen Aufschluss über die körperliche Verfassung des Patienten.

Allgemeine Charakteristika. Es ist hinreichend bekannt, dass ein hohes Alter und das männliche Geschlecht mit einem schlechteren Outcome der PBC verbunden sind (Dickson et al. 1989, Lammers et al. 2014 Jul-Aug). Die Ursache für den geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Verlauf konnte noch nicht eindeutig identifiziert werden, es zeigte sich jedoch eine geringere UDCA-Response männlicher Patienten (Carbone et al. 2013). Rauchen wird als weiterer wichtiger Risikofaktor angesehen (Zein et al. 2006), besaß im Rahmen der vorliegenden Analyse jedoch keinen Einfluss auf die Prognose. Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich die unvollständige Dokumentation und damit die schlechte Bewertbarkeit des Rauchverhaltens.

Overlap. Eine schlechtere Prognose kann ebenfalls mit dem Vorliegen eines Overlap-Syndroms einhergehen und ein erhöhter Spiegel an IgG dabei als Hinweis auf eine AIH gedeutet werden. Die Ursache hierfür ist in einer geringeren UDCA-Response zu suchen (Silveira 2013, Poupon et al. 2006), zudem ist ein vermehrtes Auftreten von Zeichen einer hepatischen Dekompensation, wie Varizenbildung und -blutungen sowie Aszites, im Rahmen des Overlaps vorbeschrieben (Silveira und Lindor 2007). Im Rahmen dieser Analyse zeigte sich zwar ein signifikanter Einfluss des IgG, nicht jedoch eines Overlaps.

Antikörperstatus. Kongruent zu den in der Literatur beschriebenen Fällen zeigte sich kein Unterschied im Verlauf AMA-positiver oder -negativer Patienten (Liu et al. 2008, Zhang et al. 2004). Ein Einfluss der AMA-Subgruppen konnte nicht aufgezeigt werden,

auch wenn der Typ M4 mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht wird (Berg und Klein 1986, Klein et al. 1997).

Andere Antikörper, insbesondere manche Subtypen der ANA, weisen hingegen einen prognostisch ungünstigen Einfluss auf. Wegweisend sind hierbei vor allem Gp210 und ACA (Nakamura et al. 2007). Diese Ergebnisse konnten mit dieser Erhebung nicht bestätigt werden, im Verlauf zeigte sich keine bleibende Signifikanz der Rolle des ANA-Status. Auch Gp210 und ACA hatten zu keinem Zeitpunkt einen Einfluss auf die Prognose.

Laborwerte. Ebenfalls von hoher Bedeutung, sowohl im klinischen Bereich wie auch in der Forschung, sind die Spiegel der Transaminasen und der Synthese-Parameter. Die Entwicklung dieser Werte wird häufig betrachtet, um den Verlauf der Erkrankung abschätzen zu können. Eine Erhöhung der Transaminasen spricht für eine erhöhte Entzündungsaktivität der Leber; die Bedeutung dessen spiegelt sich in der Verwendung im Rahmen der Paris-Kriterien wieder (Corpechot et al. 2011). Abweichungen im Spiegel von Albumin, der Thrombozyten und der INR wertet man hingegen, im Zusammenhang mit einer Lebererkrankung, als Zeichen schwerer Leberfunktionsstörungen (Al-Harthy und Kumagi 2012). Neben der AST und der ALP kommt diesen Werten eine wichtige Rolle im Rahmen der Prognoseeinschätzung zu: So findet in den Kriterien nach Paris und Rotterdam der Albumin-Spiegel Anwendung (siehe auch Tabelle 2.5), während die Thrombozytenzahl Teil des APRI ist.

6.4.2 Einflussfaktoren auf die Response-Kriterien

Als bekannte Einflussfaktoren auf die UDCA-Response wurden bereits das Overlap-Syndrom sowie das männliche Geschlecht erwähnt, was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt (Carbone et al. 2013, Silveira 2013, Poupon et al. 2006). Auch zu weit fortgeschrittene Parenchymveränderungen im Sinne einer Leberzirrhose sind mit einem verringerten Ansprechen auf UDCA verbunden, genauso wie das Vorliegen anderer antikörpervermittelter Begleiterkrankungen wie autoimmune Schilddrüsenerkrankungen oder Zöliakie (Al-Harthy und Kumagi 2012). Eine genaue Ursache für die verringerte Wirkung wurde dabei noch nicht gefunden.

6.4.3 Fibrosemarker

ARFI. Ein Resultat der Suche nach alternativen Möglichkeiten zur Beurteilung des Lebergewebes abseits der Biopsie und Histologie ist der Einsatz des ARFI. Sein Nutzen im Rahmen der PBC wurde bereits mehrfach untersucht und es wurden passende Cutoff-Werte gefunden (Attia et al. 2014, Zhang et al. 2014).

In der vorliegenden Analyse konnte nur eine bedingte Aussage über den Zusammenhang von ARFI und Leberfibrose getroffen werden, da es nur wenige zeitgleiche Biopsien und Messungen gab. Bei Diagnosestellung, insbesondere in früheren Jahren, wurde häufig die Leberbiopsie genutzt, während in den letzten Jahren die ARFI-Messung zugenommen hat.

APRI. Neben seiner bereits diskutierten Bedeutung für die Prognosebeurteilung erlaubt der APRI auch eine Aussage über den Fibrosegrad der Leber. Dies wurde insbesondere im Rahmen der Fibroseentwicklung bei Hepatitis C genauer untersucht: Hier zeigten Patienten mit einem APRI $< 0,5$ meist keine Parenchymveränderungen, während ein Wert $> 1,5$ eine deutliche Fibrose aufwies (Wai et al. 2003). Die Aussagekraft dieses Wertes konnte jedoch in späteren Studien nicht in gleichem Maße reproduziert werden; hier waren auch bei höheren APRI-Werten noch niedrige Fibrosegrade anzutreffen (Lin et al. 2011). Bei der Betrachtung der Jenaer Kohorte wies der Großteil der Patienten mit einem APRI $> 0,54$ einen Fibrosegrad von 3 oder 4 auf (vgl. Abbildung 5.8a).

Zieht man den parallel zum ARFI erhobenen APRI zum Vergleich heran, sieht man dass der überwiegende Teil der Patienten mit einer unauffälligen Dichte der Leber zudem auch einen niedrigen APRI aufwies, während die höheren APRI-Werte nur bei Patienten mit einer Parenchymverdichtung auftraten (siehe Abbildung 5.8b). Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die zusätzliche, vom Fibrosegrad unabhängige Aussagekraft des APRI bezüglich vorliegender inflammatorischer Prozesse.

6.5 Einschränkungen und Limitationen

Eine der größten Einschränkungen dieser Arbeit, wie auch vieler anderer, liegt in der retrospektiven Erhebung mit dem daraus folgenden heterogenen Erhebungsumfang. Während Leberbiopsien insbesondere in den 1980er und -90er Jahren vorgenommen wurden, nahmen in späteren Jahren zur Fibrosebeurteilung die Rolle von Ultraschalluntersuchungen und neuerdings des ARFI zu. Auch die Bestimmung mancher Laborparameter und Antikörper wurde nicht immer routinemäßig durchgeführt. Während AMA, ANA und Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA) in der Regel bei allen Patienten bestimmt wurden, gehörten andere Antikörper wie ACA, Gp210 und Sp100 nicht zum Routineprogramm.

Weiterhin stellte sich die unvollständige Dokumentation als ein Problem heraus. Insbesondere in früheren Jahren, in denen die digitale Archivierung nicht üblich oder möglich war, fehlten wichtige Daten. Durch Hinzuziehen der archivierten Krankenakten wurde versucht, möglichst viele dieser Lücken zu schließen. Auf Grund der Einteilung in die NOT-Kohorte konnte zudem eine saubere Unterteilung der Erkrankten in PBC und pre-PBC erfolgen.

Auf den Einfluss der monozentrischen Datenerhebung und die Anzahl der Endpunkte wurde unter Abschnitt 6.2.3, auf die Bedeutung des Zeitraumes für die Response-Abschätzung unter 6.3.2 eingegangen.

7 Schlussfolgerungen

Frühe und manifeste PBC. Die Frühform der PBC zeigt sich als ein geringer ausgeprägtes Krankheitsbild; Patienten mit einer solchen Früh-PBC weisen ein besseres dekompressionsfreies, LTX-freies Gesamtüberleben auf, als Patienten, welche die Diagnosekriterien einer manifesten PBC erfüllen.

Zeitpunkt der Prognose-Einschätzung. Die Bestimmung des biochemischen Ansprechens nach sechs Monaten ist klassischen Response-Kriterien nach zwölf Monaten UDCA-Therapie geringfügig unterlegen. Insbesondere initiale Nonresponder haben noch eine etwa 25%-ige Chance auf ein Therapieansprechen.

APRI als Prädiktor. Der APRI bei Diagnosestellung ist ein guter Surrogatmarker der Schwere und Aktivität der PBC und erlaubt die Prädiktion klinischer Endpunkte im Verlauf. Zusätzlich kann ein erhöhter Wert auf das Vorliegen von Leberparenchymveränderungen hinweisen.

APRI und klassische biochemische Response-Kriterien. Die Höhe des APRI ermöglicht eine Prognoseabschätzung bei der PBC unabhängig vom klinischen Ansprechen auf UDCA und bietet additiv zu den klassischen Response-Kriterien eine genauere Abschätzung des DLÜ. Patienten mit nur niedrigem APRI oder ausschließlich biochemischer Response entsprechend den Paris-Kriterien haben ein geringeres DLÜ als solche, die beide genannten Punkte erfüllen.

8 Literaturverzeichnis

- Addison T, Gull WS. 1851. On a certain affection of the skin, vitiligoidea α -plana, β -tuberosa. *Guys Hosp Rept*, 7:265–276.
- Ahrens EH, Kunkel HG. 1949. The Relationship Between Serum Lipids and Skin Xanthomata in Eighteen Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Journal of Clinical Investigation*, 28(6 Pt 2):1565–1574.
- Al-Harthy N, Kumagi T. 2012. Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepatic Medicine : Evidence and Research*, 4:61–71.
- Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, Zuin M, Podda M, Battezzati PM. 2006. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut*, 55(12):1795–1800.
- Amano K, Leung PSC, Rieger R, Quan C, Wang X, Marik J, Suen YF, Kurth MJ, Nantz MH, Ansari AA, Lam KS, Zeniya M, Matsuura E, Coppel RL, Gershwin ME. 2005. Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*, 174(9):5874–5883.
- Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. 2000. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*, 31(2):318–323.
- Attia D, Bantel H, Dettmer A, Manns M, Gebel M, Potthoff A. 2014. Bedeutung der ARFI-Elastografie zur Beurteilung der Leberfibrose bei Patienten mit autoimmuner Lebererkrankung. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 52(08).
- Azamoto N, Abe M, Murata Y, Hiasa Y, Hamada M, Matsuura B, Onji M. 2009. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts symptom development

- in patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *Journal of gastroenterology*, 44(6):630–634.
- Béland K, Lapierre P, Alvarez F. 2009. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 15(9):1025–1034.
- Berg PA, Klein R. 1986. Mitochondrial antigens and autoantibodies: from anti-M1 to anti-M9. *Klinische Wochenschrift*, 64(19):897–909.
- Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, Ma X, Mackay IR, Parés A, Tanaka A, Vierling JM, Poupon R. 2015. Changing Nomenclature for PBC: From ‘Cirrhosis’ to ‘Cholangitis’. *Gastroenterology*, 149(6):1627–1629.
- Bittencourt PL, Farias AQ, Abrantes-Lemos CP, Goncalves LL, Goncalves PL, Magalhães EP, Carrilho FJ, Laudanna AA, Cançado ELR. 2004. Prevalence of immune disturbances and chronic liver disease in family members of patients with primary biliary cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 19(8):873–878.
- Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DEJ. 2013. Sex and Age Are Determinants of the Clinical Phenotype of Primary Biliary Cirrhosis and Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*, 144(3):560–569.e7.
- Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. 2008. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 48(3):871–877.
- Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. 2000. The Effect of Ursodeoxycholic Acid Therapy on Liver Fibrosis Progression in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, 32(6):1196–1199.
- Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. 2011. Early primary biliary cirrhosis: Biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *Journal of Hepatology*, 55(6):1361–1367.
- Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. 2010. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *Journal of hepatology*, 53(1):162–169.

- Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouillères O, de Lédinghen V, Dhumeaux D, Marcellin P, Beaugrand M, Poupon R. 2006. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*, 43(5):1118–1124.
- Corpechot C, Gaouar F, Chrétien Y, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. 2012. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Journal of hepatology*, 56(1):218–224.
- Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. 1989. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 10(1):1–7.
- European Association for the Study of the Liver. 2009. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of hepatology*, 51(2):237–267.
- Feizi T, Naccarato R, Sherlock S, Doniach D. 1972. Mitochondrial and other tissue antibodies in relatives of patients with primary biliary cirrhosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 10(4):609–622.
- Floreani A, Caroli D, Variola A, Rizzotto ER, Antoniazzi S, Chiaramonte M, Cazzagon N, Brombin C, Salmaso L, Baldo V. 2011. A 35-year follow-up of a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis seen at a single centre. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 31(3):361–368.
- Gan SI, de Jongh M, Kaplan MM. 2009. Modafinil in the Treatment of Debilitating Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis: A Clinical Experience. *Digestive Diseases and Sciences*, 54(10):2242–2246.
- Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, Lindor KD, Kaplan MM, Vierling JM, USA PBC Epidemiology Group. 2005. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 42(5):1194–1202.
- Godfrey EM, Patterson AJ, Priest AN, Davies SE, Joubert I, Krishnan AS, Griffin N, Shaw AS, Alexander GJ, Allison ME, Griffiths WJH, Gimson AES, Lomas DJ. 2012. A comparison of MR elastography and 31P MR spectroscopy with histological staging of liver fibrosis. *European Radiology*, 22(12):2790–2797.

- Granito A, Muratori P, Quarneti C, Pappas G, Cicola R, Muratori L. 2012. Antinuclear antibodies as ancillary markers in primary biliary cirrhosis. *Expert review of molecular diagnostics*, 12(1):65–74.
- Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, Kowdley KV, Vincent C, Bodhenheimer HC, Parés A, Trauner M, Marschall HU, Adorini L, Sciacca C, Beecher-Jones T, Castelloe E, Böhm O, Shapiro D. 2015. Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*, 148(4):751–761.e8.
- Hohenester S, Oude-Elferink RPJ, Beuers U. 2009. Primary biliary cirrhosis. *Seminars in Immunopathology*, 31(3):283–307.
- Hollingsworth KG, Newton JL, Robinson L, Taylor R, Blamire AM, Jones DEJ. 2010. Loss of capacity to recover from acidosis in repeat exercise is strongly associated with fatigue in primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 53(1):155–161.
- Hu SL, Zhao FR, Hu Q, Chen WX. 2014. Meta-Analysis Assessment of GP210 and SP100 for the Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis. *PLoS ONE*, 9(7).
- Huwart L, Sempoux C, Vicaud E, Salameh N, Annet L, Danse E, Peeters F, ter Beek LC, Rahier J, Sinkus R, Horsmans Y, Van Beers BE. 2008. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*, 135(1):32–40.
- Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wesierska-Gadek J. 2005. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Seminars in liver disease*, 25(3):298–310.
- Jones DE, Al-Rifai A, Frith J, Patanwala I, Newton JL. 2010. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: Results of a 9 year follow-up. *Journal of Hepatology*, 53(5):911–917.
- Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OF. 1997. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 26(5):1138–1142.
- Kaplan MM. 2004. *Novosphingobium Aromaticivorans*: A Potential Initiator of Primary Biliary Cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*, 99(11):2147–2149.
- Kaplan MM, Gershwin ME. 2005. Primary Biliary Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 353(12):1261–1273.

- Kaplan MM, Goldberg MJ, Matloff DS, Neer RM, Goodman DB. 1981. Effect of 25-hydroxyvitamin D3 on vitamin D metabolites in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 81(4):681–685.
- Kar SP, Seldin MF, Chen W, Lu E, Hirschfield GM, Invernizzi P, Heathcote J, Cusi D, Almasio PL, Alvaro D, Andreone P, Andriulli A, Barlassina C, Benedetti A, Bernuzzi F, Bianchi I, Bragazzi M, Brunetto M, Bruno S, Caliani L, Casella G, Coco B, Colli A, Colombo M, Colombo S, Cursaro C, Croce LS, Crosignani A, Donato F, Elia G, Fabris L, Floreani A, Galli A, Grattagliano I, Lazzari R, Lleo A, Macaluso F, Marra F, Marzioni M, Mascia E, Mattalia A, Montanari R, Morini L, Morisco F, Muratori L, Muratori P, Niro G, Picciotto A, Podda M, Portincasa P, Prati D, Raggi C, Rosina F, Rossi S, Sogno I, Spinzi G, Strazzabosco M, Tarallo S, Tarocchi M, Tiribelli C, Toniutto P, Vinci M, Zuin M, Gershwin ME, Siminovitch KA, Amos CI. 2013. Pathway-based analysis of primary biliary cirrhosis genome-wide association studies. *Genes and Immunity*, 14(3):179–186.
- Kitic I, Boskovic A, Stankovic I, Prokic D. 2012. Twelve-Year-Old Girl with Primary Biliary Cirrhosis. *Case Reports in Pediatrics*, 2012:e937150.
- Klein R, Pointner H, Zilly W, Glässner-Bittner B, Breuer N, Garbe W, Fintelmann V, Kalk JF, Müting D, Fischer R, Tittor W, Pausch J, Maier KP, Berg PA. 1997. Antimitochondrial antibody profiles in primary biliary cirrhosis distinguish at early stages between a benign and a progressive course: a prospective study on 200 patients followed for 10 years. *Liver*, 17(3):119–128.
- Kuiper EMM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJM, Haagsma EB, Houben MHMG, Witteman BJM, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Dutch PBC Study Group. 2009. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*, 136(4):1281–1287.
- Kuiper EMM, Hansen BE, Metselaar HJ, de Man RA, Haagsma EB, van Hoek B, van Buuren HR. 2010. Trends in liver transplantation for primary biliary cirrhosis in the Netherlands 1988-2008. *BMC gastroenterology*, 10:144.
- Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, Heathcote EJ, Hirschfield GM. 2010. Baseline Ductopenia and Treatment Response Predict

- Long-Term Histological Progression in Primary Biliary Cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(10):2186–2194.
- Kumagi T, Heathcote EJ. 2008. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3:1.
- Lammers WJ, Kowdley KV, van Buuren HR. 2014 Jul-Aug. Predicting outcome in primary biliary cirrhosis. *Annals of Hepatology*, 13(4):316–326.
- Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, Ponsioen CY, Floreani A, Corpechot C, Mayo MJ, Battezzati PM, Parés A, Nevens F, Burroughs AK, Kowdley KV, Trivedi PJ, Kumagi T, Cheung A, Lleo A, Imam MH, Boonstra K, Cazzagon N, Franceschet I, Poupon R, Caballeria L, Pieri G, Kanwar PS, Lindor KD, Hansen BE. 2014. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study. *Gastroenterology*, 147(6):1338–1349.e5.
- Lampert DT, von der Lippe E, Müters S. 2013. Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5-6):802–808.
- Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM, Slusser JP, de Andrade M, Homburger HA, Ghosh K, Dickson ER, Lindor KD, Petersen GM. 2007. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 46(3):785–792.
- Lee J, Belanger A, Doucette JT, Stanca C, Friedman S, Bach N. 2007. Transplantation Trends in Primary Biliary Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(11):1313–1315.
- Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Parés A. 2014. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver International*, 34(2):197–203.
- Leung PSC, Wang J, Naiyanetr P, Kenny TP, Lam KS, Kurth MJ, Gershwin ME. 2013. Environment and primary biliary cirrhosis: Electrophilic drugs and the induction of AMA. *Journal of Autoimmunity*, 41:79–86.

- Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, Güldütuna S, Hübner K, Hellstern A, Gatzert M, Leuschner M. 1989. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. *Gastroenterology*, 97(5):1268–1274.
- Levy C, Peter JA, Nelson DR, Keach J, Petz J, Cabrera R, Clark V, Firpi RJ, Morelli G, Soldevila-Pico C, Lindor K. 2011. Pilot study: fenofibrate for patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33(2):235–242.
- Liang Y, Yang Z, Zhong R. 2011. Smoking, family history and urinary tract infection are associated with primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 41(6):572–578.
- Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, Sun Y, Xuan SY. 2011. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology*, 53(3):726–736.
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, American Association for Study of Liver Diseases. 2009. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 50(1):291–308.
- Lindor KD, Janes CH, Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER. 1995. Bone disease in primary biliary cirrhosis: does ursodeoxycholic acid make a difference? *Hepatology (Baltimore, Md)*, 21(2):389–392.
- Liu B, Shi XH, Zhang FC, Zhang W, Gao LX. 2008. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis: a subset of primary biliary cirrhosis. *Liver International*, 28(2):233–239.
- Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giussani C, Invernizzi P, Zuin M, Podda M. 2002. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut*, 51(2):265–269.
- Ludwig J. 2000. The pathology of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Baillière's best practice & research Clinical gastroenterology*, 14(4):601–613.
- Ludwig J, Dickson ER, McDonald GSA. 1978. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Archiv A*, 379(2):103–112.

- Makinen D, Fritzler M, Davis P, Sherlock S. 1983. Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis & Rheumatism*, 26(7):914–917.
- Mason A, Luketic V, Lindor K, Hirschfield G, Gordon S, Mayo M, Kowdley K, Parés A, Trauner M, Castellote E, Sciacca C, Jones TB, Böhm O, Shapiro D. 2010. 2 Farnesoid-X Receptor Agonists: A New Class of Drugs for the Treatment of PBC? An International Study Evaluating the Addition of Int-747 to Ursodeoxycholic Acid. *Journal of Hepatology*, 52, Supplement 1:S1–S2.
- Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. 2007. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*, 45(3):666–674.
- Mells GF, Hirschfield GM. 2001. Genetics of Primary Biliary Cirrhosis. In: eLS. John Wiley & Sons, Ltd.
- Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. 1996. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 348(9039):1399–1402.
- Milkiewicz P, Buwaneswaran H, Coltescu C, Shums Z, Norman GL, Heathcote EJ. 2009. Value of Autoantibody Analysis in the Differential Diagnosis of Chronic Cholestatic Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7(12):1355–1360.
- Moore L, Gish R. 2014. PBC: Primary Biliary Cirrhosis - What is in a name?
- Moreira RK, Revetta F, Koehler E, Washington MK. 2010. Diagnostic utility of IgG and IgM immunohistochemistry in autoimmune liver disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 16(4):453–457.
- Moroni L, Bianchi I, Lleo A. 2012. Geoepidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, 11(6–7):A386–A392.
- Nakai S, Masaki T, Kurokohchi K, Deguchi A, Nishioka M. 2000. Combination therapy of bezafibrate and ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a preliminary study. *The American Journal of Gastroenterology*, 95(1):326–327.
- Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Abiru S, Yatsushashi H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z, Norman

- GL, Ishibashi H. 2007. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 45(1):118–127.
- Neuberger J. 1997. Primary biliary cirrhosis. *The Lancet*, 350(9081):875–879.
- Neuberger J. 2003. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Liver Transplantation*, 9(6):539–546.
- Nguyen DL, Juran BD, Lazaridis KN. 2010. Primary Biliary Cirrhosis. Best practice & research Clinical gastroenterology, 24(5):647–654.
- Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, Boynton J, Lindor KD. 1999. Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience. *Hepatology* (Baltimore, Md), 29(5):1396–1398.
- Papastergiou V, Tsochatzis EA, Rodriguez-Peralvarez M, Thalassinou E, Pieri G, Manousou P, Germani G, Rigamonti C, Arvaniti V, Karatapanis S, Burroughs AK. 2013. Biochemical criteria at 1 year are not robust indicators of response to ursodeoxycholic acid in early primary biliary cirrhosis: results from a 29-year cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38(11-12):1354–1364.
- Parés A, Caballería L, Rodés J. 2006. Excellent Long-Term Survival in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*, 130(3):715–720.
- Paumgartner G, Beuers U. 2002. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*, 36(3):525–531.
- Pells G, Mells GF, Carbone M, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, UK-PBC Consortium, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DEJ. 2013. The impact of liver transplantation on the phenotype of primary biliary cirrhosis patients in the UK-PBC cohort. *Journal of hepatology*, 59(1):67–73.
- Phillips JR, Angulo P, Petterson T, Lindor KD. 2001. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*, 96(9):2745–2750.
- Podda M, Selmi C, Lleo A, Moroni L, Invernizzi P. 2013. The limitations and hidden gems of the epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Journal of autoimmunity*, 46:81–87.

- Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chrétien Y. 2006. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md), 44(1):85–90.
- Poupon RE, Lindor KD, Parés A, Chazouillères O, Poupon R, Heathcote EJ. 2003. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 39(1):12–16.
- Poupon RE, Ouguerram K, Chrétien Y, Verneau C, Eschwège E, Magot T, Poupon R. 1993. Cholesterol-lowering effect of ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 17(4):577–582.
- Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OFW. 2004. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*, 53(6):865–870.
- Prince MI, James OFW. 2003. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clinics in liver disease*, 7(4):795–819.
- Quarneti C, Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, Menichella R, Granito A, Masi C, Lenzi M, Cassani F, Pappas G, Muratori L. 2015. Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis. *Liver International*, 35(2):636–641.
- Righi S, Fiorini E, De Molo C, Cipriano V, Cassani F, Muratori L, Lenzi M, Morselli Labate AM, Serra C. 2012. ARFI elastography in patients with chronic autoimmune liver diseases: A preliminary study. *Journal of ultrasound*, 15(4):226–231.
- Rubin E, Schaffner F, Popper H. 1965. Primary Biliary Cirrhosis. Chronic Non-Suppurative Destructive Cholangitis. *The American journal of pathology*, 46:387–407.
- Satoh M, Chan EKL, Ho LA, Rose KM, Parks CG, Cohn RD, Jusko TA, Walker NJ, Germolec DR, Whitt IZ, Crockett PW, Pauley BA, Chan JYF, Ross SJ, Birnbaum LS, Zeldin DC, Miller FW. 2012. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis & Rheumatism*, 64(7):2319–2327.
- Scheuer P. 1967. Primary biliary cirrhosis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 60(12):1257–1260.

- Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P, Gish RG, Gordon SC, Wright HI, Zweiban B, Podda M, Gershwin ME. 2004a. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: Genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology*, 127(2):485–492.
- Selmi C, Ross SR, Ansari AA, Invernizzi P, Podda M, Coppel RL, Gershwin ME. 2004b. Lack of immunological or molecular evidence for a role of mouse mammary tumor retrovirus in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 127(2):493–501.
- Shi TY, Zhang LN, Chen H, Wang L, Shen M, Zhang X, Zhang FC. 2013. Risk factors for hepatic decompensation in patients with primary biliary cirrhosis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 19(7):1111–1118.
- Shibata M, Onozuka Y, Morizane T, Koizumi H, Kawaguchi N, Miyakawa H, Kako M, Mitamura K. 2004. Prevalence of antimitochondrial antibody in Japanese corporate workers in Kanagawa prefecture. *Journal of Gastroenterology*, 39(3):255–259.
- Silveira MG. 2013. Overlap Syndromes of Autoimmune Liver Disease. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, 04(04).
- Silveira MG, Lindor KD. 2007. Overlap syndromes with autoimmune hepatitis in chronic cholestatic liver diseases. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 1(2):329–340.
- Smyk D, Cholongitas E, Kriesse S, Rigopoulou EI, Bogdanos DP. 2011. Primary Biliary Cirrhosis: Family Stories. *Autoimmune Diseases*, 2011:e189585.
- Sood S, Gow PJ, Christie JM, Angus PW. 2004. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: High prevalence in migrant populations. *Gastroenterology*, 127(2):470–475.
- Springer JE, Cole DE, Rubin LA, Cauch-Dudek K, Harewood L, Evrovski J, Peltekova VD, Heathcote EJ. 2000. Vitamin D-receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 118(1):145–151.
- Stinton LM, Swain M, Myers RP, Shaheen AA, Fritzler MJ. 2011. Autoantibodies to GW bodies and other autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 163(2):147–156.

- Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, Li KK, Kittler C, Kumagi T, Shah H, Corbett C, Al-Harthy N, Acarsu U, Coltescu C, Tripathi D, Stallmach A, Neuberger J, Janssen HLA, Hirschfield GM. 2014a. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *Journal of Hepatology*, 60(6):1249–1258.
- Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren H, Janssen HLA, Invernizzi P, Battezzati PM, Floreani A, Pares A, Ponsien CY, Corpechot C, Poupon R, Mayo MJ, Talwalkar J, Burroughs AK, Nevens F, Mason AL, Bruns T, Li KK, Kowdley K, Leeman M, Kumagi T, Cheung A, Lleo A, Cazzagon N, Franceschet I, Caballeria L, Boonstra K, de Vries EMG, Imam M, Pieri G, Kanwar P, Lindor K, Hansen B, Hirschfield G. 2014b. O132 Effective Stratification of Hepatocellular Carcinoma Risk in Primary Biliary Cirrhosis: Results of a Multi-Centre International Study. *Journal of Hepatology*, 60(1, Supplement):S55.
- Van Norstrand MD, Malinchoc M, Lindor KD, Therneau TM, Gershwin ME, Leung PS, Dickson ER, Homburger HA. 1997. Quantitative measurement of autoantibodies to recombinant mitochondrial antigens in patients with primary biliary cirrhosis: Relationship of levels of autoantibodies to disease progression. *Hepatology*, 25(1):6–11.
- Vleggaar FP, van Buuren HR, Wolfhagen FH, Schalm SW, Pols HA. 1999. Prevention and treatment of osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 11(6):617–621.
- Vuoristo M, Färkkilä M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Mäkinen J, Mattila J, Friman C, Seppälä K, Tuominen J. 1995. A placebo-controlled trial of primary biliary cirrhosis treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*, 108(5):1470–1478.
- Wahl I, Feige A, Löwe B, Weiler-Normann C, Rose M, Lohse AW, Schramm C. 2015. Primary biliary “cirrhosis”: Time to replace a misnomer. *Hepatology*, 61(3):1091–1091.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok ASF. 2003. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38(2):518–526.

- Watt FE, James OFW, Jones DEJ. 2004. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM*, 97(7):397–406.
- Zein CO, Beatty K, Post AB, Logan L, Debanne S, McCullough AJ. 2006. Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: A cross validated retrospective assessment. *Hepatology*, 44(6):1564–1571.
- Zhang DK, Chen M, Liu Y, Wang RF, Liu LP, Li M. 2014. Acoustic radiation force impulse elastography for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis: A preliminary study. *Clinical Radiology*, 69(8):836–840.
- Zhang FK, Jia JD, Wang BE. 2004. Clinical evaluation of serum antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*, 3(2):288–291.
- Zhang LN, Shi TY, Shi XH, Wang L, Yang YJ, Liu B, Gao LX, Shuai ZW, Kong F, Chen H, Han W, Han SM, Fei YY, Cui QC, Wang Q, Shen M, Xu D, Zheng WJ, Li YZ, Zhang W, Zhang X, Zhang FC. 2013. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: Results of a 14-year cohort study. *Hepatology*, 58(1):264–272.
- Zukowski TH, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. 1998. Autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis: response to ursodeoxycholic acid therapy. *The American journal of gastroenterology*, 93(6):958–961.

9 Anhang

9.1 Zusätzliche Tabellen

Tabelle 9.1: Baselinecharakteristika

	PBC		PROB		p-Wert
N = 227	N = 103		N = 124		(PBC vs. PROB)
	X/N od. Median	% od. Spanne	X/N od. Median	% od. Spanne	
allgemeines					
weibliches Geschlecht	92/103	(89%)	108/124	(87%)	0,683
Alter DX (a)	54	(15-87)	53	(19-81)	0,846
Raucherstatus:					
- aktiv	9/103	(9%)	13/124	(10%)	0,219
- jemals	16/103	(16%)	14/124	(11%)	
- nie	64/103	(62%)	42/124	(34%)	
- unbekannt	14/103	(14%)	55/124	(44%)	(ausgeschlossen)
Nebendiagnose: AIH					
-Overlap	13/26	(50%)	—	—	—
- AIH	13/75	(15%)	4/58	(7%)	0,191
UDCA eingenommen	102/103	(99%)	103/109	(95%)	0,120
Laborwerte DX					
AMA pos.					
- gesamt	96/103	(93%)	115/124	(93%)	1,000
- M2	87/96	(91%)	99/115	(86%)	0,394
- M4	43/96	(45%)	35/115	(30%)	0,033
- M9	33/96	(34%)	11/115	(10%)	0,000014
ANA pos.	56/100	(56%)	60/123	(49%)	0,346

Tabelle 9.1: Baselinecharakteristika (Fortsetzung)

	PBC		PROB		p-Wert
	X/N od. Median	% od. Spanne	X/N od. Median	% od. Spanne	
ANA-Muster					
- Granulär	13/54	(24%)	7/57	(12%)	0,139
- Feingranulär	21/54	(39%)	23/57	(40%)	1,000
- Homogen	7/54	(13%)	17/57	(30%)	0,039
- Nuclear Dots	21/54	(39%)	16/57	(28%)	0,236
- Nucleoli pos	1/54	(2%)	7/57	(12%)	0,061
- Chromosomen pos	14/54	(26%)	25/57	(44%)	0,073
SMA pos.	21/100	(21%)	19/109	(17%)	0,598
Sp100 pos.	24/66	(36%)	25/87	(29%)	0,382
Blot					
- ACA pos.	11/29	(38%)	5/25	(20%)	0,232
- 3EBPO-AG pos.	26/40	(65%)	44/65	(68%)	0,833
- PML pos.	8/40	(20%)	10/65	(15%)	0,599
- Gp210 pos.	10/40	(25%)	8/66	(12%)	0,111
- Ro (25kD) pos.	19/49	(39%)	26/73	(36%)	0,848
Labor (DX)					
- AST ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	0,74	(0,14-12,62)	0,52	(0,12-17,15)	0,048
- ALT ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	0,82	(0,17-17,02)	0,67	(0,10-34,95)	0,030
- ALP ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	5,29	(0,78-37,25)	2,02	(0,63-2,87)	$1,596 \times 10^{-17}$
- Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	14,90	(5,00-394,00)	11,00	(6,00-181,00)	0,448

Tabelle 9.1: Baselinecharakteristika (Fortsetzung)

	PBC		PROB		p-Wert
	X/N od. Median	% od. Spanne	X/N od. Median	% od. Spanne	
- Albumin (g/l)	38,90	(20,00-54,10)	38,00	(26,00-48,20)	0,454
- Thrombozyten (Gpt/l)	239,50	(2,00-496,00)	256,00	(114,00-325,00)	0,270
- INR	1,00	(0,80-1,50)	1,00	(0,90-5,60)	0,143
- IgG (g/l)	14,80	(2,64-41,90)	13,00	(6,90-23,60)	0,139
- IgM (g/l)	3,20	(0,66-15,10)	1,80	(0,55-4,50)	0,000031
- OH-Vitamin D (nmol/l)	57,30	(8,40-217,25)	55,00	(25,75-92,00)	0,487
- (OH) ₂ -Vitamin D (pmol/l)	79,00	(29,8-193,25)	108,50	(14,20-376,30)	0,470
<hr/> Untersuchungen <hr/>					
Zirrhose (DX)	26/61	(43%)	27/58	(47%)	0,273
Fibrosegrad innerhalb 12M					
- gesamt	2	(0-4)	2,5	(0-4)	0,123
- 0	7/65	(11%)	5/30	(16,7%)	0,139
- 1	22/65	(34%)	5/30	(16,7%)	
- 2	15/65	(23%)	5/30	(16,7%)	
- 3	9/65	(14%)	3/30	(10%)	
- 4	12/65	(18%)	12/30	(40%)	
<hr/> Follow Up <hr/>					
Follow Up (m)	99	(0-414)	59,5	(0-317)	0,162
Tod	12/103	(12%)	5/124	(4%)	0,041
Zeit bis zum Tod (m)	62,5	(1-324)	8,5	(1-86)	0,109

Tabelle 9.1: Baselinecharakteristika (Fortsetzung)

	PBC		PROB		p-Wert
	X/N od. Median	% od. Spanne	X/N od. Median	% od. Spanne	
LTX	4/103	(4%)	10/124	(8%)	0,269
Zeit bis zur LTX (m)	86,5	(48-180)	10	(0-221)	0,119
Zirrhose					
- DX	26/61	(43%)	27/58	(47%)	0,273
- während FU	35/61	(57%)	31/58	(53%)	
Zeit bis zur Zirrhose					
- insg. (m)	13	(0-197)	0	(0-296)	0,144
- nur während FU (m)	58	(1-197)	74	(1-296)	0,887
Dekompensation					
- DX	11/27	(41%)	13/25	(52%)	0,578
- während FU	16/27	(59%)	12/25	(48%)	
Dekompensationstyp					
- Blutung	13/27	(48%)	4/25	(16%)	0,882
- Aszites	22/27	(82%)	19/25	(76%)	
- Blutung & Aszites	2/27	(7%)	2/25	(8%)	
Zeit bis zur Dekompensation					
- insg. (m)	33	(0-260)	0	(0-292)	0,435
- nur während FU (m)	67	(4-260)	90,5	(1-292)	0,908

Tabelle 9.2: Prädiktoren des DLÜ zum Diagnosezeitpunkt

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
allgemeines						
Alter bei Diagnose (a)	1,060	(1,036-1,085)	$4,139 \times 10^{-7}$	1,054	(1,020-1,088)	0,002
männliches Geschlecht	1,499	(1,076-2,090)	0,017	entfernt		n.s.
Overlap	2,101	(0,812-5,438)	0,126	—		—
Kohorte						
- PBC	1,000	(Referenz)	1,000	—		—
- PROB	0,853	(0,508-1,432)	0,548	—		—
- PRE	0,331	(0,157-0,699)	0,004	nicht eingeschlossen		—
- LATE	3,803	(2,065-7,003)	0,000018	nicht eingeschlossen		—
Raucher						
- nie	1,000	(Referenz)	1,000	—		—
- jemals	1,408	(0,659-3,009)	0,377	—		—
- aktiv	1,381	(0,600-3,181)	0,448	—		—
UDCA eingenommen	0,191	(0,066-0,550)	0,002	entfernt		n.s.
Labor						
AMA pos.						
- gesamt	1,082	(0,337-3,472)	0,895	—		—
- M2	0,530	(0,266-1,053)	0,070	—		—
- M4	0,668	(0,383-1,163)	0,154	—		—
- M9	0,736	(0,392-1,378)	0,338	—		—

Tabelle 9.2: Prädiktoren des DLÜ zum Diagnosezeitpunkt (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
ANA pos.	0,566	(0,337-0,953)	0,032	entfernt		n.s.
ANA-Muster						
- jegliches Muster	1,000	(Referenz)	1,000	—		—
- Granulär	1,237	(0,485-3,153)	0,656	—		—
- Feingranulär	3,215	(1,360-7,600)	0,008	nicht eingeschlossen		—
- Homogen	0,680	(0,230-2,012)	0,486	—		—
- Nuclear Dots	0,301	(0,090-1,014)	0,053	—		—
- Nucleoli	0,045	(0,000031-63,697)	0,402	—		—
- Chromosomen	0,710	(0,294-1,718)	0,448	—		—
SMA pos.	1,452	(0,802-2,628)	0,218	—		—
Sp100 pos.	0,912	(0,466-1,785)	0,788	—		—
Blot						
- ACA pos.	1,078	(0,269-4,315)	0,916	—		—
- 3EBPO-AG pos.	1,270	(0,578-2,793)	0,552	—		—
- PML-AG pos.	0,345	(0,082-1,453)	0,147	—		—
- Gp210 pos.	1,024	(0,391-2,678)	0,962	—		—
- Ro (25kD) pos.	1,658	(0,799-3,440)	0,175	—		—
Laborwerte (DX)						
- AST ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	1,024	(0,903-1,161)	0,713	—		—
- ALT ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	0,970	(0,870-1,082)	0,588	—		—

Tabelle 9.2: Prädiktoren des DLÜ zum Diagnosezeitpunkt (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat			
	HR	95% CI	p-Wert		HR	95% CI	p-Wert
- ALP (μmol/l·s)	0,988	(0,936-1,042)	0,655		–		–
- Bilirubin (μmol/l)	1,007	(1,004-1,011)	0,000014	nicht eingeschlossen			–
- Albumin (g/l)	0,861	(0,822-0,901)	$1,664 \times 10^{-10}$	nicht eingeschlossen			–
- Thrombozyten (Gpt/l)	0,990	(0,986-0,994)	$9,635 \times 10^{-7}$	nicht eingeschlossen			–
- INR	1,648	(1,114-2,439)	0,012	nicht eingeschlossen			–
- IgG (g/l)	1,073	(1,030-1,118)	0,001	nicht eingeschlossen			–
- IgM (g/l)	1,038	(0,947-1,139)	0,425		–		–
- OH-Vitamin D (nmol/l)	0,973	(0,945-1,002)	0,065		–		–
- (OH) ₂ -Vitamin D (pmol/l)	0,971	(0,949-0,994)	0,015	nicht eingeschlossen			–
APRI							
- DX	1,019	(0,962-1,079)	0,527		–		–
- >0,54	8,414	(3,209-22,062)	0,000015		7,835	(2,959-20,746)	0,000034
<hr/> Untersuchungen <hr/>							
Fibrosegrad 12M							
- pro 1 Punkt Zunahme	2,739	(1,788-4,196)	0,000004	nicht eingeschlossen			–
- Grad 3-4	10,757	(3,665-31,577)	0,000015	nicht eingeschlossen			–
Zirrhose (DX)	5,567	(3,058-10,133)	$1,935 \times 10^{-8}$	nicht eingeschlossen			–
Dekompensation (DX)	76,964	(2,842-2084,036)	0,010	nicht eingeschlossen			–
Varizen (DX)	10,224	(5,759-18,151)	$2,045 \times 10^{-15}$	nicht eingeschlossen			–
Splenomegalie (DX)	9,368	(5,368-16,348)	$3,416 \times 10^{-15}$	nicht eingeschlossen			–

Tabelle 9.2: Prädiktoren des DLÜ zum Diagnosezeitpunkt (Fortsetzung)

Univariat			Multivariat		
HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
a,	Jahr(e)				
ACA,	anti-Centromer Antikörper				
AIH,	Autoimmunhepatitis				
ALP,	alkalische Phosphatase				
ALT,	Alanin-Aminotransferase				
AMA,	antimitochondriale Antikörper				
ANA,	antinukleäre Antikörper				
APRI,	Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Ratio-Index				
AST,	Aspartat-Aminotransferase				
CI,	Konfidenzintervall				
DX,	bei Diagnosestellung				
HR,	Hazard Ratio				
IgG,	Immunglobulin G				
IgM,	Immunglobulin M				
INR,	International Normalized Ratio				
m,	Monat(e)				
SMA,	Antikörper gegen glatte Muskulatur				
UDCA,	Ursodesoxycholsäure				

Tabelle 9.3: Prädiktoren des DLÜ zum 6M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien

		Univariat			Multivariat		
		HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
a)	Decomp-freies, LTX-freies Überleben						
	allgemeines						
	Alter						
	- bei Diagnose (a)	1,076	(1,035-1,119)	0,000199	nicht eingeschlossen		–
	- bei UDCA-Beginn (a)	1,063	(1,025-1,103)	0,001	1,049	(1,011-1,088)	0,011
	männliches Geschlecht	1,967	(1,233-3,139)	0,005	4,084	(1,528-10,919)	0,005
	Overlap	2,864	(0,828-9,903)	0,096	–		–
	Kohorte						
	- PBC	1,000	(Referenz)	1,000	–		–
	- PROB	0,852	(0,375-1,936)	0,703	–		–
	- PRE	0,132	(0,017-0,992)	0,049	nicht eingeschlossen		–
	- LATE	2,945	(1,212-7,155)	0,017	nicht eingeschlossen		–
	Raucher						
	- nie	1,000	(Referenz)	1,000	–		–
	- jemals	1,553	(0,559-4,316)	0,399	–		–
	- aktiv	1,511	(0,493-4,632)	0,470	–		–
	Labor						
	AMA pos.						
	- gesamt	1,220	(0,162-9,182)	0,847	–		–
	- M2	0,495	(0,185-1,330)	0,163	–		–

Tabelle 9.3: Prädiktoren des DLÜ zum 6M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
- M4	0,679	(0,299-1,540)	0,354	—		—
- M9	0,739	(0,310-1,761)	0,495	—		—
ANA pos.	0,675	(0,301-1,514)	0,340	—		—
ANA-Muster						
- jegliches Muster	1,000	(Referenz)	1,000	—		—
- Granulär	2,746	(0,919-8,207)	0,071	—		—
- Feingranulär	1,978	(0,661-5,920)	0,223	—		—
- Homogen	0,036	(0,000082-16,099)	0,286	—		—
- Nuclear Dots	0,191	(0,025-1,480)	0,113	—		—
- Nucleoli	0,046	(1,054×10 ⁻⁷ -20492,057)	0,644	—		—
- Chromosomen	0,155	(0,020-1,193)	0,073	—		—
SMA pos.	1,929	(0,843-4,414)	0,120	—		—
Sp100 pos.	1,612	(0,585-4,444)	0,356	—		—
Blot						
- ACA pos.	0,030	(0,000002-372,534)	0,466	—		—
- 3EBPO-AG pos.	3,046	(0,631-14,710)	0,166	—		—
- PML-AG pos.	0,485	(0,060-3,892)	0,496	—		—
- Gp210 pos.	1,219	(0,253-5,875)	0,805	—		—
- Ro (25kD) pos.	2,154	(0,575-8,066)	0,255	—		—
Laborwerte (6M)						

Tabelle 9.3: Prädiktoren des DLÜ zum 6M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
- AST ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	2,399	(1,161-4,956)	0,018	nicht eingeschlossen		–
- ALT ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	1,863	(0,739-4,697)	0,187	–		–
- ALP ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	0,973	(0,842-1,125)	0,713	–		–
- Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	1,014	(1,004-1,023)	0,004	nicht eingeschlossen		–
- Albumin (g/l)	0,849	(0,791-0,911)	0,000005	nicht eingeschlossen		–
- Thrombozyten (Gpt/l)	0,989	(0,984-0,993)	0,000001	nicht eingeschlossen		–
- INR	9,162	(2,872-29,224)	0,000182	nicht eingeschlossen		–
- OH-Vitamin D (nmol/l)	0,785	(0,556-1,109)	0,169	–		–
- (OH) ₂ -Vitamin D (pmol/l)	–	(zensiert vor 6M-FU)	–	–		–
APRI						
- 6M	1,515	(1,150-1,996)	0,003	nicht eingeschlossen		–
- Δ DX_6M	0,918	(0,789-1,067)	0,265	–		–
- >0,54	7,314	(3,002-17,819)	0,000012	6,503	(2,532-16,700)	0,0001
Response-Kriterien						
Barcelona	1,539	(0,637-3,719)	0,339	–		–
Paris I	0,284	(0,125-0,645)	0,003	nicht eingeschlossen		–
Paris II	0,344	(0,137-0,863)	0,023	nicht eingeschlossen		–
Rotterdam	0,793	(0,237-2,655)	0,706	–		–
Toronto	1,309	(0,519-3,303)	0,569	–		–

Tabelle 9.3: Prädiktoren des DLÜ zum 6M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
b) DLÜ + Paris I						
allgemeines						
Alter						
- bei Diagnose (a)	1,076	(1,035-1,119)	0,000199	nicht eingeschlossen		–
- bei UDCA-Beginn (a)	1,063	(1,025-1,103)	0,001	1,047	(1,009-1,087)	0,015
männliches Geschlecht	1,967	(1,233-3,139)	0,005	3,834	(1,413-10,398)	0,008
Overlap	2,864	(0,828-9,903)	0,096	–		–
Kohorte						
- PBC	1,000	(Referenz)	1,000	–		–
- PROB	0,852	(0,375-1,936)	0,703	–		–
- PRE	0,132	(0,017-0,992)	0,049	nicht eingeschlossen		–
- LATE	2,945	(1,212-7,155)	0,017	nicht eingeschlossen		–
Raucher						
- nie	1,000	(Referenz)	1,000	–		–
- jemals	1,553	(0,559-4,316)	0,399	–		–
- aktiv	1,511	(0,493-4,632)	0,470	–		–
Labor						
AMA pos.						
- gesamt	1,220	(0,162-9,182)	0,847	–		–
- M2	0,495	(0,185-1,330)	0,163	–		–

Tabelle 9.3: Prädiktoren des DLÜ zum 6M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
- M4	0,679	(0,299-1,540)	0,354	—	—	—
- M9	0,739	(0,310-1,761)	0,495	—	—	—
ANA pos.	0,675	(0,301-1,514)	0,340	—	—	—
ANA-Muster						
- jegliches Muster	1,000	(Referenz)	1,000	—	—	—
- Granulär	2,746	(0,919-8,207)	0,071	—	—	—
- Feingranulär	1,978	(0,661-5,920)	0,223	—	—	—
- Homogen	0,036	(0,000082-16,099)	0,286	—	—	—
- Nuclear Dots	0,191	(0,025-1,480)	0,113	—	—	—
- Nucleoli	0,046	(1,054×10 ⁻⁷ -20492,057)	0,644	—	—	—
- Chromosomen	0,155	(0,020-1,193)	0,073	—	—	—
SMA pos.	1,929	(0,843-4,414)	0,120	—	—	—
Sp100 pos.	1,612	(0,585-4,444)	0,356	—	—	—
Blot						
- ACA pos.	0,030	(0,000002-372,534)	0,466	—	—	—
- 3EBPO-AG pos.	3,046	(0,631-14,710)	0,166	—	—	—
- PML-AG pos.	0,485	(0,060-3,892)	0,496	—	—	—
- Gp210 pos.	1,219	(0,253-5,875)	0,805	—	—	—
- Ro (25kD) pos.	2,154	(0,575-8,066)	0,255	—	—	—
Laborwerte (6M)						

Tabelle 9.3: Prädiktoren des DLÜ zum 6M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
- AST ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	2,399	(1,161-4,956)	0,018	nicht eingeschlossen		–
- ALT ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	1,863	(0,739-4,697)	0,187	–		–
- ALP ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	0,973	(0,842-1,125)	0,713	–		–
- Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	1,014	(1,004-1,023)	0,004	nicht eingeschlossen		–
- Albumin (g/l)	0,849	(0,791-0,911)	0,000005	nicht eingeschlossen		–
- Thrombozyten (Gpt/l)	0,989	(0,984-0,993)	0,000001	nicht eingeschlossen		–
- INR	9,162	(2,872-29,224)	0,000182	nicht eingeschlossen		–
- OH-Vitamin D (nmol/l)	0,785	(0,556-1,109)	0,169	–		–
- (OH) ₂ -Vitamin D (pmol/l)	–	(zensiert vor 6M-FU)	–	–		–
APRI						
- 6M	1,515	(1,150-1,996)	0,003	nicht eingeschlossen		–
- Δ DX_6M	0,918	(0,789-1,067)	0,265	–		–
- >0,54	7,314	(3,002-17,819)	0,000012	5,370	(1,898-15,193)	0,002
Response-Kriterien						
Barcelona	1,539	(0,637-3,719)	0,339	–		–
Paris I	0,284	(0,125-0,645)	0,003	0,671	(0,255-1,764)	0,418
Paris II	0,344	(0,137-0,863)	0,023	nicht eingeschlossen		–
Rotterdam	0,793	(0,237-2,655)	0,706	–		–
Toronto	1,309	(0,519-3,303)	0,569	–		–

Tabelle 9.3: Prädiktoren des DLÜ zum 6M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

		Univariat		Multivariat			
		HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
c)	DLÜ + Paris II						
allgemeines							
Alter							
- bei Diagnose (a)	1,076	(1,035-1,119)	0,000199	nicht eingeschlossen			—
- bei UDCA-Beginn (a)	1,063	(1,025-1,103)	0,001		1,050	(1,012-1,089)	0,010
männliches Geschlecht	1,967	(1,233-3,139)	0,005		3,808	(1,404-10,330)	0,009
Overlap	2,864	(0,828-9,903)	0,096		—		—
Kohorte							
- PBC	1,000	(Referenz)	1,000		—		—
- PROB	0,852	(0,375-1,936)	0,703		—		—
- PRE	0,132	(0,017-0,992)	0,049	nicht eingeschlossen			—
- LATE	2,945	(1,212-7,155)	0,017	nicht eingeschlossen			—
Raucher							
- nie	1,000	(Referenz)	1,000		—		—
- jemals	1,553	(0,559-4,316)	0,399		—		—
- aktiv	1,511	(0,493-4,632)	0,470		—		—
Labor							
AMA pos.							
- gesamt	1,220	(0,162-9,182)	0,847		—		—
- M2	0,495	(0,185-1,330)	0,163		—		—

Tabelle 9.3: Prädiktoren des DLÜ zum 6M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
- M4	0,679	(0,299-1,540)	0,354	—		—
- M9	0,739	(0,310-1,761)	0,495	—		—
ANA pos.	0,675	(0,301-1,514)	0,340	—		—
ANA-Muster						
- jegliches Muster	1,000	(Referenz)	1,000	—		—
- Granulär	2,746	(0,919-8,207)	0,071	—		—
- Feingranulär	1,978	(0,661-5,920)	0,223	—		—
- Homogen	0,036	(0,000082-16,099)	0,286	—		—
- Nuclear Dots	0,191	(0,025-1,480)	0,113	—		—
- Nucleoli	0,046	(1,054×10 ⁻⁷ -20492,057)	0,644	—		—
- Chromosomen	0,155	(0,020-1,193)	0,073	—		—
SMA pos.	1,929	(0,843-4,414)	0,120	—		—
Sp100 pos.	1,612	(0,585-4,444)	0,356	—		—
Blot						
- ACA pos.	0,030	(0,000002-372,534)	0,466	—		—
- 3EBPO-AG pos.	3,046	(0,631-14,710)	0,166	—		—
- PML-AG pos.	0,485	(0,060-3,892)	0,496	—		—
- Gp210 pos.	1,219	(0,253-5,875)	0,805	—		—
- Ro (25kD) pos.	2,154	(0,575-8,066)	0,255	—		—
Laborwerte (6M)						

Tabelle 9.3: Prädiktoren des DLÜ zum 6M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
- AST ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	2,399	(1,161-4,956)	0,018	nicht eingeschlossen		–
- ALT ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	1,863	(0,739-4,697)	0,187	–		–
- ALP ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	0,973	(0,842-1,125)	0,713	–		–
- Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	1,014	(1,004-1,023)	0,004	nicht eingeschlossen		–
- Albumin (g/l)	0,849	(0,791-0,911)	0,000005	nicht eingeschlossen		–
- Thrombozyten (Gpt/l)	0,989	(0,984-0,993)	0,000001	nicht eingeschlossen		–
- INR	9,162	(2,872-29,224)	0,000182	nicht eingeschlossen		–
- OH-Vitamin D (nmol/l)	0,785	(0,556-1,109)	0,169	–		–
- (OH) ₂ -Vitamin D (pmol/l)	–	(zensiert vor 6M-FU)	–	–		–
APRI						
- 6M	1,515	(1,150-1,996)	0,003	nicht eingeschlossen		–
- Δ DX_6M	0,918	(0,789-1,067)	0,265	–		–
- >0,54	7,314	(3,002-17,819)	0,000012	5,490	(2,024-14,892)	0,001
Response-Kriterien						
Barcelona	1,539	(0,637-3,719)	0,339	–		–
Paris I	0,284	(0,125-0,645)	0,003	nicht eingeschlossen		–
Paris II	0,344	(0,137-0,863)	0,023	0,629	(0,230-1,720)	0,366
Rotterdam	0,793	(0,237-2,655)	0,706	–		–
Toronto	1,309	(0,519-3,303)	0,569	–		–

Tabelle 9.3: Prädiktoren des DLÜ zum 6M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
6M,						
zum 6-Monats-Follow-Up						
Δ DX_6M,						
Änderung zwischen Diagnosezeitpunkt und 6" Monats-Follow-Up						
a / m,						
Jahr(e) / Monat(e)						
ACA,						
anti-Centromer Antikörper						
AIH,						
Autoimmunhepatitis						
ALP,						
alkalische Phosphatase						
ALT,						
Alanin-Aminotransferase						
AMA,						
antimitochondriale Antikörper						
ANA,						
antinukleäre Antikörper						
APRI,						
Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Ratio-Index						
AST,						
Aspartat-Aminotransferase						
CI,						
Konfidenzintervall						
DX,						
bei Diagnosestellung						
HR,						
Hazard Ratio						
IgG / IgM,						
Immunglobulin G / Immunglobulin M						
INR,						
International Normalized Ratio						
LTX,						
Lebertransplantation						
m,						
Monat(e)						
SMA,						
Antikörper gegen glatte Muskulatur						
UDCA,						
Ursodesoxycholsäure						

Tabelle 9.4: Prädiktoren des DLÜ zum 12M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien

		Univariat			Multivariat		
		HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
a)	Decomp-freies, LTX-freies Überleben						
	allgemeines						
	Alter						
	- bei Diagnose (a)	1,068	(1,040-1,134)	0,000179	nicht eingeschlossen		–
	- bei UDCA-Beginn (a)	1,068	(1,026-1,111)	0,001	1,085	(1,038-1,134)	0,000272
	männliches Geschlecht	1,851	(1,061-3,231)	0,030	4,849	(1,511-15,558)	0,008
	Overlap	4,465	(1,099-18,137)	0,036	nicht eingeschlossen		–
	Kohorte						
	- PBC	1,000	(Referenz)	1,000	–		–
	- PROB	0,672	(0,260-1,741)	0,413	–		–
	- PRE	0,146	(0,019-1,106)	0,063	–		–
	- LATE	2,597	(0,909-7,418)	0,075	–		–
	Raucher						
	- nie	1,000	(Referenz)	1,000	–		–
	- jemals	0,688	(0,192-2,469)	0,566	–		–
	- aktiv	1,078	(0,239-4,863)	0,922	–		–
	Labor						
	AMA pos.						
	- gesamt	0,783	(0,101-6,060)	0,814	–		–
	- M2	0,620	(0,181-2,119)	0,446	–		–

Tabelle 9.4: Prädiktoren des DLÜ zum 12M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
- M4	0,596	(0,242-1,467)	0,260	—	—	—
- M9	0,926	(0,376-2,278)	0,866	—	—	—
ANA pos.	0,756	(0,309-1,851)	0,540	—	—	—
ANA-Muster						
- jegliches Muster	1,000	(Referenz)	1,000	—	—	—
- Granulär	2,567	(0,862-7,647)	0,090	—	—	—
- Feingranulär	1,875	(0,625-5,624)	0,262	—	—	—
- Homogen	0,036	(0,000077-17,117)	0,291	—	—	—
- Nuclear Dots	0,209	(0,027-1,619)	0,134	—	—	—
- Nucleoli	0,046	(1,133 $\times 10^{-7}$ -18886,554)	0,641	—	—	—
- Chromosomen	0,153	(0,020-1,179)	0,072	—	—	—
SMA pos.	2,088	(0,852-5,119)	0,107	—	—	—
Sp100 pos.	1,154	(0,355-3,752)	0,812	—	—	—
Blot						
- ACA pos.	0,571	(0,063-5,197)	0,619	—	—	—
- 3EBPO-AG pos.	2,834	(0,569-14,106)	0,203	—	—	—
- PML-AG pos.	0,500	(0,061-4,083)	0,518	—	—	—
- Gp210 pos.	1,379	(0,278-6,847)	0,694	—	—	—
- Ro (25kD) pos.	1,897	(0,467-7,705)	0,370	—	—	—
Laborwerte (12M)						

Tabelle 9.4: Prädiktoren des DLÜ zum 12M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
- AST ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	1,048	(1,012-1,085)	0,009	nicht eingeschlossen		–
- ALT ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	1,087	(1,019-1,161)	0,012	nicht eingeschlossen		–
- ALP ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	1,018	(0,887-1,169)	0,797	–		–
- Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	1,017	(1,004-1,031)	0,011	nicht eingeschlossen		–
- Albumin (g/l)	0,884	(0,837-0,935)	0,000013	nicht eingeschlossen		–
- Thrombozyten (Gpt/l)	0,987	(0,982-0,993)	0,000012	nicht eingeschlossen		–
- INR	81,83	(11,283-593,501)	0,000013	nicht eingeschlossen		–
- OH-Vitamin D (nmol/l)	0,899	(0,802-1,009)	0,070	–		–
- (OH) ₂ -Vitamin D (pmol/l)	0,997	(0,971-1,023)	0,803	–		–
APRI						
- 12M	1,011	(1,003-1,019)	0,009	nicht eingeschlossen		–
- Δ DX_12M	0,905	(0,764-1,072)	0,247	–		–
- Δ 6M_12M	1,010	(1,002-1,018)	0,013	nicht eingeschlossen		–
- >0,54	3,493	(1,466-8,434)	0,005	4,701	(1,838-12,022)	0,001
Response-Kriterien						
Barcelona	1,708	(0,654-4,459)	0,274	–		–
Paris I	0,286	(0,121-0,675)	0,004	nicht eingeschlossen		–
Paris II	0,247	(0,091-0,676)	0,006	nicht eingeschlossen		–
Rotterdam	0,496	(0,181-1,356)	0,172	–		–
Toronto	0,751	(0,308-1,829)	0,528	–		–

Tabelle 9.4: Prädiktoren des DLÜ zum 12M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

		Univariat			Multivariat		
		HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
b)	DLÜ + Paris I						
	allgemeines						
	Alter						
	- bei Diagnose (a)	1,068	(1,040-1,134)	0,000179	nicht eingeschlossen		–
	- bei UDCA-Beginn (a)	1,068	(1,026-1,111)	0,001	1,083	(1,036-1,131)	0,000374
	männliches Geschlecht	1,851	(1,061-3,231)	0,030	3,677	(1,097-12,328)	0,035
	Overlap	4,465	(1,099-18,137)	0,036	nicht eingeschlossen		–
	Kohorte						
	- PBC	1,000	(Referenz)	1,000	–		–
	- PROB	0,672	(0,260-1,741)	0,413	–		–
	- PRE	0,146	(0,019-1,106)	0,063	–		–
	- LATE	2,597	(0,909-7,418)	0,075	–		–
	Raucher						
	- nie	1,000	(Referenz)	1,000	–		–
	- jemals	0,688	(0,192-2,469)	0,566	–		–
	- aktiv	1,078	(0,239-4,863)	0,922	–		–
	Labor						
	AMA pos.						
	- gesamt	0,783	(0,101-6,060)	0,814	–		–
	- M2	0,620	(0,181-2,119)	0,446	–		–

Tabelle 9.4: Prädiktoren des DLÜ zum 12M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
- M4	0,596	(0,242-1,467)	0,260	—	—	—
- M9	0,926	(0,376-2,278)	0,866	—	—	—
ANA pos.	0,756	(0,309-1,851)	0,540	—	—	—
ANA-Muster						
- jegliches Muster	1,000	(Referenz)	1,000	—	—	—
- Granulär	2,567	(0,862-7,647)	0,090	—	—	—
- Feingranulär	1,875	(0,625-5,624)	0,262	—	—	—
- Homogen	0,036	(0,000077-17,117)	0,291	—	—	—
- Nuclear Dots	0,209	(0,027-1,619)	0,134	—	—	—
- Nucleoli	0,046	(1,133 $\times 10^{-7}$ -18886,554)	0,641	—	—	—
- Chromosomen	0,153	(0,020-1,179)	0,072	—	—	—
SMA pos.	2,088	(0,852-5,119)	0,107	—	—	—
Sp100 pos.	1,154	(0,355-3,752)	0,812	—	—	—
Blot						
- ACA pos.	0,571	(0,063-5,197)	0,619	—	—	—
- 3EBPO-AG pos.	2,834	(0,569-14,106)	0,203	—	—	—
- PML-AG pos.	0,500	(0,061-4,083)	0,518	—	—	—
- Gp210 pos.	1,379	(0,278-6,847)	0,694	—	—	—
- Ro (25kD) pos.	1,897	(0,467-7,705)	0,370	—	—	—
Laborwerte (12M)						

Tabelle 9.4: Prädiktoren des DLÜ zum 12M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
- AST ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	1,048	(1,012-1,085)	0,009	nicht eingeschlossen		–
- ALT ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	1,087	(1,019-1,161)	0,012	nicht eingeschlossen		–
- ALP ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	1,018	(0,887-1,169)	0,797	–		–
- Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	1,017	(1,004-1,031)	0,011	nicht eingeschlossen		–
- Albumin (g/l)	0,884	(0,837-0,935)	0,000013	nicht eingeschlossen		–
- Thrombozyten (Gpt/l)	0,987	(0,982-0,993)	0,000012	nicht eingeschlossen		–
- INR	81,83	(11,283-593,501)	0,000013	nicht eingeschlossen		–
- OH-Vitamin D (nmol/l)	0,899	(0,802-1,009)	0,070	–		–
- (OH) ₂ -Vitamin D (pmol/l)	0,997	(0,971-1,023)	0,803	–		–
APRI						
- 12M	1,011	(1,003-1,019)	0,009	nicht eingeschlossen		–
- Δ DX_12M	0,905	(0,764-1,072)	0,247	–		–
- Δ 6M_12M	1,010	(1,002-1,018)	0,013	nicht eingeschlossen		–
- >0,54	3,493	(1,466-8,434)	0,005	4,237	(1,605-11,186)	0,004
Response-Kriterien						
Barcelona	1,708	(0,654-4,459)	0,274	–		–
Paris I	0,286	(0,121-0,675)	0,004	0,439	(0,174-1,103)	0,080
Paris II	0,247	(0,091-0,676)	0,006	nicht eingeschlossen		–
Rotterdam	0,496	(0,181-1,356)	0,172	–		–
Toronto	0,751	(0,308-1,829)	0,528	–		–

Tabelle 9.4: Prädiktoren des DLÜ zum 12M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

		Univariat			Multivariat		
		HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
c)	DLÜ + Paris II						
	allgemeines						
	Alter						
	- bei Diagnose (a)	1,068	(1,040-1,134)	0,000179	nicht eingeschlossen		–
	- bei UDCA-Beginn (a)	1,068	(1,026-1,111)	0,001	1,085	(1,038-1,135)	0,000341
	männliches Geschlecht	1,851	(1,061-3,231)	0,030	4,428	(1,356-14,461)	0,014
	Overlap	4,465	(1,099-18,137)	0,036	nicht eingeschlossen		–
	Kohorte						
	- PBC	1,000	(Referenz)	1,000	–		–
	- PROB	0,672	(0,260-1,741)	0,413	–		–
	- PRE	0,146	(0,019-1,106)	0,063	–		–
	- LATE	2,597	(0,909-7,418)	0,075	–		–
	Raucher						
	- nie	1,000	(Referenz)	1,000	–		–
	- jemals	0,688	(0,192-2,469)	0,566	–		–
	- aktiv	1,078	(0,239-4,863)	0,922	–		–
	Labor						
	AMA pos.						
	- gesamt	0,783	(0,101-6,060)	0,814	–		–
	- M2	0,620	(0,181-2,119)	0,446	–		–

Tabelle 9.4: Prädiktoren des DLÜ zum 12M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
- M4	0,596	(0,242-1,467)	0,260	—	—	—
- M9	0,926	(0,376-2,278)	0,866	—	—	—
ANA pos.	0,756	(0,309-1,851)	0,540	—	—	—
ANA-Muster						
- jegliches Muster	1,000	(Referenz)	1,000	—	—	—
- Granulär	2,567	(0,862-7,647)	0,090	—	—	—
- Feingranulär	1,875	(0,625-5,624)	0,262	—	—	—
- Homogen	0,036	(0,000077-17,117)	0,291	—	—	—
- Nuclear Dots	0,209	(0,027-1,619)	0,134	—	—	—
- Nucleoli	0,046	(1,133 $\times 10^{-7}$ -18886,554)	0,641	—	—	—
- Chromosomen	0,153	(0,020-1,179)	0,072	—	—	—
SMA pos.	2,088	(0,852-5,119)	0,107	—	—	—
Sp100 pos.	1,154	(0,355-3,752)	0,812	—	—	—
Blot						
- ACA pos.	0,571	(0,063-5,197)	0,619	—	—	—
- 3EBPO-AG pos.	2,834	(0,569-14,106)	0,203	—	—	—
- PML-AG pos.	0,500	(0,061-4,083)	0,518	—	—	—
- Gp210 pos.	1,379	(0,278-6,847)	0,694	—	—	—
- Ro (25kD) pos.	1,897	(0,467-7,705)	0,370	—	—	—
Laborwerte (12M)						

Tabelle 9.4: Prädiktoren des DLÜ zum 12M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
- AST ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	1,048	(1,012-1,085)	0,009	nicht eingeschlossen		–
- ALT ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	1,087	(1,019-1,161)	0,012	nicht eingeschlossen		–
- ALP ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)	1,018	(0,887-1,169)	0,797	–		–
- Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	1,017	(1,004-1,031)	0,011	nicht eingeschlossen		–
- Albumin (g/l)	0,884	(0,837-0,935)	0,000013	nicht eingeschlossen		–
- Thrombozyten (Gpt/l)	0,987	(0,982-0,993)	0,000012	nicht eingeschlossen		–
- INR	81,83	(11,283-593,501)	0,000013	nicht eingeschlossen		–
- OH-Vitamin D (nmol/l)	0,899	(0,802-1,009)	0,070	–		–
- (OH) ₂ -Vitamin D (pmol/l)	0,997	(0,971-1,023)	0,803	–		–
APRI						
- 12M	1,011	(1,003-1,019)	0,009	nicht eingeschlossen		–
- Δ DX_12M	0,905	(0,764-1,072)	0,247	–		–
- Δ 6M_12M	1,010	(1,002-1,018)	0,013	nicht eingeschlossen		–
- >0,54	3,493	(1,466-8,434)	0,005	3,511	(1,304-9,459)	0,013
Response-Kriterien						
Barcelona	1,708	(0,654-4,459)	0,274	–		–
Paris I	0,286	(0,121-0,675)	0,004	nicht eingeschlossen		–
Paris II	0,247	(0,091-0,676)	0,006	0,341	(0,120-0,969)	0,043
Rotterdam	0,496	(0,181-1,356)	0,172	–		–
Toronto	0,751	(0,308-1,829)	0,528	–		–

Tabelle 9.4: Prädiktoren des DLÜ zum 12M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien (Fortsetzung)

	Univariat			Multivariat		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
12M, zum 12-Monats-Follow-Up						
6M, zum 6-Monats-Follow-Up						
Δ 6M_12M, Änderung zwischen 6" und 12" Monats-Follow-Up						
Δ DX_12M, Änderung zwischen Diagnosezeitpunkt und 12" Monats-Follow-Up						
a / m, Jahr(e) / Monat(e)						
ACA, anti-Centromer Antikörper						
AIH, Autoimmunhepatitis						
ALP, alkalische Phosphatase						
ALT, Alanin-Aminotransferase						
AMA, antimitochondriale Antikörper						
ANA, antinukleäre Antikörper						
APRI, Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Ratio-Index						
AST, Aspartat-Aminotransferase						
CI, Konfidenzintervall						
DX, bei Diagnosestellung						
HR, Hazard Ratio						
IgG / IgM, Immunglobulin G / Immunglobulin M						
INR, International Normalized Ratio						
LTX, Lebertransplantation						
SMA, Antikörper gegen glatte Muskulatur						
UDCA, Ursodesoxycholsäure						

9.2 Tabellenverzeichnis

2.1	assozierte Erkrankungen	15
2.2	Stadieneinteilung	17
2.3	EASL und AASLD-Kriterien	19
2.4	Histologische Einteilung	20
2.5	Prognosekriterien	24
4.1	Erhobene Laborwerte	30
4.2	Genutzte Prognosekriterien	31
5.1	Alter und Geschlecht der Grundkohorte	33
5.2	wichtige Baselinecharakteristika und Endpunkte: Hauptgruppen	39
5.3	wichtige Baselinecharakteristika und Endpunkte: Subgruppen	40
5.4	Multivariate Analyse der Prädiktoren für das DLÜ zum Diagnosezeitpunkt	44
5.5	Korrelation der Laborparameter und der Ergebnisse der apparativen Diagnostik mit dem APRI (zum Diagnosezeitpunkt)	45
5.6	multivariate Analyse der Prädiktoren für das DLÜ zum 6M-Zeitpunkt	46
5.7	multivariate Analyse der Prädiktoren für das DLÜ zum 12M-Zeitpunkt	48
5.8	Matrix für die Response entsprechend Paris I- und II-Kriterien zum 6- und 12-Monats-Follow-Up	49
9.1	Baselinecharakteristika	82
9.2	Prädiktoren des DLÜ zum Diagnosezeitpunkt	87
9.3	Prädiktoren des DLÜ zum 6M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien	91
9.4	Prädiktoren des DLÜ zum 12M-Zeitpunkt unter Einschluss der Response-Kriterien	101

9.3 Abbildungsverzeichnis

2.1	Therapie des Pruritus	26
5.1	Kohortenzuteilung	34
5.2	Kaplan-Meier-Kurve: 20-Jahres-DLÜ PBC vs. PROB	37
5.3	Kaplan-Meier-Kurve: 20-Jahres-DLÜ und -TÜ PBC vs. PRE vs. LATE	38
5.4	ROC-Kurve: APRI (DX+12M, TÜ und DLÜ)	50
5.5	Kaplan-Meier-Kurve DLÜ: Response APRI, Paris-Kriterien	51
5.6	Kaplan-Meier-Kurve DLÜ: Response Paris II-Kriterien nach 6 und 12 Monaten	52
5.7	Kaplan-Meier-Kurve DLÜ: Zeitpunkt des Erfüllens der Response-Kriterien nach Paris II	52
5.8	Boxplot Fibrosegrad - APRI & Dot-Plot ARFI - APRI	53

9.4 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die mir bei der Anfertigung dieser Arbeit zur Seite standen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Tony Bruns, welcher mich von der Themastellung über die Auswertung bis zur Verfassung der Dissertation stets begleitet hat. Ob Fragen zu Statistik, Bewertung der Ergebnisse oder Formulierungen, bei ihm konnte ich jederzeit ein offenes Ohr vorfinden. Einen besseren Betreuer kann sich kein Promovend wünschen.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Andreas Stallmach danke ich für die Möglichkeit unter seiner Leitung promovieren zu dürfen und das schnelle Korrekturlesen.

Meiner ganzen Familie danke ich für den Rückhalt und die Unterstützung die ich erfahren durfte; nicht nur während der Doktorarbeit, sondern auch während meines ganzen Studiums und Lebens.

9.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: Dr. med. Tony Bruns
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe,
- ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, der 31. Mai 2017

Clemens Kittler